

University of Groningen

## Hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport-syndroom) en een familie met hereditaire idiopathische schrompelnieren

Bokkel Huinink, Jan Adam ten

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1967

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Bokkel Huinink, J. A. T. (1967). *Hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport-syndroom) en een familie met hereditaire idiopathische schrompelnieren*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

A black and white photomicrograph of a kidney section, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows several glomeruli, which are spherical clusters of capillaries, surrounded by tubular structures. The overall texture is granular and complex, typical of renal histology.

J.A. TEN BOKKEL HUININK

HEREDITAIRE NEFRITIS

MET PERCEPTIEVE

SLECHTHORENDHEID

(ALPORT-SYNDROOM)

EN

EEN FAMILIE

MET HEREDITAIRE

IDIOPATHISCHE

SCHROMPELNIEREN

HEREDITAIRE NEFRITIS MET PERCEPTIEVE SLECHTHORENDHEID  
(ALPORT-SYNDROOM)  
EN  
EEN FAMILIE MET HEREDITAIRE IDIOPATHISCHE SCHROMPELNIEREN





## STELLINGEN

### I

De nier-afwijkingen, optredende bij hereditaire nefritis (Alport), berusten op een focale locale glomerulonefritis.

### II

De slechthorendheid, die kan optreden bij hereditaire nefritis (Alport), wordt veroorzaakt door een cochleaire afwijking.

### III

In de rij van oorzaken voor het ontstaan van schrompelnieren dient 'Hereditaire idiopathische schrompelnieren' te worden opgenomen.

### IV

De SISI-test dient te worden uitgevoerd met een periodieke geluidsintensiteits-toename van 0.75 Db., in plaats van 1 Db.

(J. Speech Hearing Disorders, 30, 58, 1965)

### V

Het verdient aanbeveling om bij mannelijke delinquenten, alvorens hen te straffen voor agressief en gewelddadig optreden, een chromosomaal onderzoek te laten verrichten.

### VI

Er zijn aanwijzingen, dat IgA selectief wordt getransporteerd naar slijmvliezen voor locale immunologische afweer.



## VII

Het optreden van cylindrurie bij praematuur geborenen, tijdens de toediening van een electrolyten- en eiwitrijke voeding is een nieuw bewijs voor de beperkte nierfunctie van deze groep kinderen.

(Pediatrics, 38, 555, 1966)

## VIII

Bij een patiënt met Dermatitis herpetiformis (Duhring) dient een onderzoek naar de functie van de dunne darm te worden ingesteld.

(The Lancet, 1966 II, 1280)

## IX

Het lagegehalte aan Beta-1C-Globuline in het serum van patiënten met glomerulonefritis wordt veroorzaakt door een verlaagde synthese van dit eiwit.

(Science, 153, 180, 1966)

## X

De goede resultaten van langdurige behandeling van Acne vulgaris met Tetracyclinen kunnen niet door een anti-bacterieel effect worden verklaard.

(Brit.J.Derm., 79, 78, 1967)

## XI

Vereenvoudiging van de spelling leidt onder meer tot groter isolement van het Nederlandse taalgebied.

## XII

Op Harer Majesteits Schepen dient de Broek van Bertha in ere te worden hersteld.

Stellingen behorend bij het Proefschrift van J.A. ten Bokkel Huinink, Hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid en een familie met hereditaire idiopathische schrompelnieren. Groningen 1967.

---

HEREDITAIRE NEFRITIS MET  
PERCEPTIEVE SLECHTHORENDHEID  
(ALPORT - SYNDROOM)

EN

EEN FAMILIE MET HEREDITAIRE  
IDIOPATHISCHE SCHROMPELNIEREN

*Hereditary nephritis with perception deafness  
(Alport's syndrome)*

*and*

*a Family with idiopathically contracted kidneys*

(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde  
aan de Rijksuniversiteit te Groningen  
op gezag van de Rector Magnificus Mr. E.H. s'Jacob,  
hoogleraar in de faculteit der rechtsgeleerdheid,  
in het openbaar te verdedigen  
op woensdag 26 april 1967 des namiddags te 3 uur precies  
door

JAN ADAM TEN BOKKEL HUININK

geboren te Tiel

PROMOTOR: PROF. DR. E. MANDEMA

COREFERENT: PROF. DR. J.H.P. JONXIS



AAN MIJN VADER

Dit proefschrift werd bewerkt in de kliniek voor interne geneeskunde (Hoofd Prof. Dr. E. Mandema) der Rijksuniversiteit te Groningen.

De beoordelingen van de nierbiopsieën en obducties geschieden door Prof. Dr. A. Arends en Drs. J.A.M. van Zeijst.

De audiologische onderzoeken werden verricht in de audiologische afdeling (Hoofd Prof. Dr. H.C. Huizing) van de kliniek voor keel-, neus- en oorheelkunde (Hoofd Prof. Dr. P.E. Hoeksema).

Benevens de raad en steun van Prof. Dr. E. Mandema werden vele adviezen verkregen van Prof. Dr. G.J.P.A. Anders, Prof. Dr. A. Arends en Prof. Dr. H.C. Huizing.

Degenen, die openigerlei wijze geholpen hebben bij het tot stand komen van mijn proefschrift, betuig ik mijn hartelijke dank.

## INHOUD

	pag.
HEREDITAIRE NEFRITIS MET PERCEPTIEVE SLECHTHORENDHEID (ALPORT)	
INLEIDING . . . . .	10
HOOFDSTUK I: HISTORISCH OVERZICHT . . . . .	
	11
HOOFDSTUK II: KLINISCHE VERSCHIJNSELEN . . . . .	
	13
1 Nierafwijkingen . . . . .	13
2 De slechthorendheid . . . . .	21
3 Oogafwijkingen . . . . .	23
HOOFDSTUK III: HISTOLOGIE . . . . .	
	27
1 Nieren . . . . .	27
2 Oren . . . . .	38
3 Ogen . . . . .	38
HOOFDSTUK IV: DE ERFELIJKHEID . . . . .	
	39
HOOFDSTUK V: PATHOGENESE . . . . .	
	47
HOOFDSTUK VI: EIGEN WAARNEMINGEN . . . . .	
	49
1 Inleiding . . . . .	49
2 Familie de B. . . . .	49
3 Familie H. . . . .	66
4 Familie W. . . . .	77
5 Familie S.. . . .	90
6 J.H.B. . . . .	95

## HOOFDSTUK VII:

DISCUSSIE . . . . .	99
1 Discussie klinische verschijnselen . . . . .	99
2 Discussie histologie . . . . .	105
3 Discussie erfelijkheid . . . . .	108
4 Discussie pathogenese en therapie . . . . .	117

## SAMENVATTING HEREDITAIRE NEFRITIS

MET PERCEPTIEVE SLECHTSHORENDHEID (ALPORT) . . .	119
--	-----

\* \* \* \*

## HOOFDSTUK VIII:

### EEN FAMILIE

MET HEREDITAIRE IDIOPATHISCHE SCHROMPELNIEREN . .	121
1 Inleiding . . . . .	121
2 Eigen waarnemingen . . . . .	123
3 Resumé van de klinische verschijnselen . . . . .	137
4 Resumé van de histologische gegevens . . . . .	138
5 Erfelijkheid . . . . .	139
6 Discussie . . . . .	140
7 Samenvatting . . . . .	142

SUMMARY . . . . .	143
-------------------	-----

GERAADPLEEGDE LITERATUUR . . . . .	155
------------------------------------	-----



*Figure 1*  
*A.C. Alport, F.R.C.P. 1880-1959*

## INLEIDING

Erfelijke nierziekten kunnen zich op verschillende wijzen manifesteren, al naar gelang hun anatomische of functionele afwijkingen.

Een kleine groep manifesteert zich klinisch als een chronische nefritis met als kenmerken sedimentsafwijkingen in de urine, proteïnurie, en na verloop van tijd ook andere nierfunctiestoornissen.

Volgens de indeling van erfelijke nierziekten van Whalen en McIntosh (1962) worden tot deze kleine groep gerekend het nagel-patella-syndroom, angiokeratoma corporis diffusum (ziekte van Fabry-Ruiter-Pompen-Wyers), lupus erythematosus disseminatus en hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport-syndroom). Al deze ziekten vertonen buiten de nieren nog andere kenmerken van erfelijke afwijkingen.

Bij het laatst genoemde syndroom staan de nierafwijkingen sterk op de voorgrond, terwijl bij de andere ziekten uit bovengenoemde reeks de afwijkingen buiten de nieren meer op de voorgrond treden.

Bij hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid manifesteren de nierafwijkingen zich doorgaans in de eerste levensjaren, terwijl bij de overige ziekten uit deze groep de nierafwijkingen zich pas op latere leeftijd openbaren.

In dit proefschrift zal een overzicht worden gegeven over het syndroom hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid. De aanleiding hiertoe was het feit, dat in de voorgaande jaren een aantal patiënten met dit syndroom werd geobserveerd in de interne kliniek van het Algemeen Provinciaal-, Stads-, en Academisch Ziekenhuis te Groningen.

De bevindingen bij deze patiënten zullen eveneens in dit proefschrift worden beschreven.

Als tweede onderwerp van dit proefschrift zal in HOOFDSTUK VIII een beschrijving worden gegeven van een familie met hereditaire schrompelnieren.

Voorzover ons bekend is, werd deze erfelijke nierziekte nog niet eerder beschreven.



## HOOFDSTUK I

### HISTORISCH OVERZICHT

Dat nierziekten hereditair kunnen vóórkomen, was reeds in de vorige eeuw bekend. De publikaties uit deze tijd (Dickinson 1875, Kidd 1882, Benson 1893, Pel 1899), zijn echter vaag en bij het doorlezen ervan krijgen wij geen goed beeld voor ogen van het door de auteurs beschreven ziektebeeld.

Guthrie (1902) is de eerste auteur, die in de grote groep van 'Morbus Brightii', scherp een ziektebeeld onderscheidt, dat hij beschrijft als congenitale, hereditaire en familiäre haematurie. Hiermee legt hij - naar onze mening - de basis voor het later meer bekend geworden syndroom hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid. Dit syndroom is onder vele verschillende benamingen beschreven (hereditaire nefritis met binnenoordofheid, hereditaire familiäre congenitale nefritis, hereditaire interstitiële pyelonefritis, congenitale hereditaire haematurie, familiäre nefropathie met doofheid, familiäre nefropathie met haematurie, hereditaire chronische nefritis, familiäre of hereditaire nefritis met haematurie, idiopathische haematurie en familiäre haematurie).

In 1923 publiceert Hurst nogmaals de door Guthrie (1902) beschreven familie, waarbij hij in de stamboom aantekent, dat sommige familieleden met haematurie ook doof waren. Hij legt echter geen verband tussen de nefritis-verschijnselen en de slechthorendheid. Het is Alport (1927), die het verband legt tussen de symptomen van nier en oor.

Na deze publikatie van Alport vinden wij vele jaren geen vermelding meer van families met hereditaire nefritis en slechthorendheid, tot Perkoff e.a. in 1951 een grote familie beschrijven met deze symptomen. In 1958 beschrijven dezelfde auteurs nogmaals, doch uitgebreider, dezelfde familie. Deze beide publikaties zijn zeer goed gedocumenteerd. De door hen geobserveerde familie was groot, en velen vertoonden de ziekteverschijnselen, zodat het mogelijk was een hypothese op te stellen over de erfelijkheid van de nefritis en de perceptieve slechthorendheid.

Na deze publikaties van Perkoff e.a. (1951 en 1958) is de belangstel-

ling voor deze erfelijke ziekte gewekt, en uit vele landen (Israël, Duitsland, Spanje, Scandinavië, België, Nederland, Frankrijk, Engeland, U.S.A. en Zuid-Amerika) verschijnen publikaties over families met dit syndroom.

Geen enkele familie is echter zo uitgebreid en zo uitvoerig onderzocht als die van Perkoff.

Verschillende auteurs maken geen duidelijk onderscheid tussen dit syndroom en erfelijke nefropathieën, met andere symptomatologie. Het is daardoor soms moeilijk een weg te vinden door de literatuur, waarbij de lezer vaak met vele vraagtekens blijft zitten.

In 1961 stelt Williamson voor, hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid aan te duiden met 'Alport-syndroom'. Deze benaming is thans algemeen aanvaard en heeft uiteraard vele voordelen boven de andere benamingen, waaronder dit syndroom vaak schuil ging.

Het heeft echter het grote nadeel, dat deze naam de nadruk legt op de combinatie van de symptomen van nier en oor, terwijl, zoals beneden zal blijken, de slechthorendheid geen obligaatsymptoom is van patiënten met hereditaire nefritis.

Bovendien leidt deze nadruk op de combinatie van symptomen de aandacht af van de erfelijke zijde van deze ziekte, hetgeen weer tot nieuwe verwarring aanleiding kan geven.

De meest juiste naamgeving lijkt ons uiteindelijk: 'Hereditaire nefritis (Alport)', of: 'Hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport)'. De naam 'Alport' wordt dus tussen haakjes toegevoegd.

## HOOFDSTUK II

### KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

#### 1 NIERAFWIJKINGEN

In 1902 geeft Guthrie een zeer uitvoerige beschrijving van de klinische verschijnselen, welke bij hereditaire nefritis kunnen optreden.

Wij ontleen aan deze 'klassieke' beschrijving het volgende:

'Hereditaire nefritis manifesteert zich dikwijls, doch niet altijd, door middel van een macroscopische haematurie. Deze macroscopische haematurie treedt in paroxysmale aanvallen op, en gaat doorgaans vergezeld van algemene malaise-klachten. De haematurie wordt meestal toegeschreven aan intermitterende ziekten (verkoudheid, bronchitis, oorontsteking, 'griep', etc.).

De tijdsduur van de aanvallen van macroscopische haematurie bedraagt gewoonlijk enkele dagen tot één week, zelden langer. Na de eerste dagen neemt de hoeveelheid bloed in de urine weer geleidelijk af.

De aanvallen kunnen optreden met intervallen van weken, maanden, of jaren en schijnen na het tiende levensjaar in geringere frequentie voor te komen.

Tussen de aanvallen in wordt bij vrijwel elke patiënt constant microscopische haematurie gevonden. Toch kan de microscopische haematurie soms tijdenlang afwezig zijn.

Bij een aantal patiënten treden de aanvallen van macroscopische haematurie nimmer op en is dus de microscopische haematurie de enige bevinding bij patiënten met hereditaire nefritis.'

Tot zover de beschrijving van Guthrie, welke wij in onze eigen bewoordingen weergaven.

De haematurie wordt meestal in de eerste levensjaren ontdekt; het is niet duidelijk, of de haematurie vanaf de geboorte reeds aanwezig is. Aitken (1909) vond bij twee zuigelingen reeds in de eerste week na de geboorte erythrocyten in de urine. Morin (1958) vond bij een zuigeling reeds op de zeventiende dag haematurie.

Reyersbach neemt aan, dat de haematurie ook pas op latere leef-

tijd kan ontstaan. In de discussie, volgende op een bespreking van een patiënt met hereditaire nefritis (een 'Case-record' in 'The New England Journal of Medicine' 1957), deelt zij mede, dat verschillende leden van de door haar beschreven familie met hereditaire nefritis (Alport) pas op latere leeftijd (ongeveer tien jaar) sediments-afwijkingen in de urine vertoonden; bij een vroeger verricht familie-onderzoek waren bij deze patiënten geen afwijkingen in de urine gevonden.

Goldman en Haberfelde (1959) willen hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) in twee groepen indelen. In de eerste groep beginnen de verschijnselen vóór de puberteit, in de tweede groep pas ná de puberteit. Zij baseren deze tweede groep echter grotendeels op publikaties uit de negentiende eeuw (Kidd 1882, Pel 1899, Tyson 1881 en Dickinson 1875).

Bij het bestuderen van deze publikaties, voorzover zij voor ons bereikbaar waren, valt niet op te maken, of de beschreven patiënten leden aan hereditaire nefritis (Alport). Naar de huidige maatstaven zijn deze publikaties echter beslist onvoldoende.

Goldman en Haberfelde (1959) baseren de tweede groep ook op de publikatie van Robin, Gardner en Levine (1957). De door deze auteurs opgegeven leeftijden van de patiënten (of het begin van de ziekte?) variëren bij de mannelijke patiënten van 5-29 jaar, bij de vrouwelijke patiënten van 14-86 jaar.

Op deze getallen is ons inziens de groep van ná de puberteit moeilijk te handhaven.

De publikatie van Robin e.a. (1957) verstrekt overigens slechts minimale gegevens en kan naar ons inzicht ook de toets der kritiek niet doorstaan.

Wij zijn van mening, dat de indeling van Goldman en Haberfelde (1959) niet opportuun is.

Een aantal patiënten, die onmiskenbaar lijden aan hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), voldoen echter niet aan de door Guthrie (1902) gegeven beschrijving van de klinische verschijnselen. Goldbloom (1957), Morin (1958), Whalen (1961), Mulrow (1963) en anderen beschrijven patiënten, wier symptomen geheel identiek zijn aan die, optredende bij acute post-infectieuze glomerulonefritis. Nadien ontwikkelt zich bij deze patiënten het beeld van een chronische nefritis.

Deze patiënten vertonen ook zeer frequent perceptieve slechthorendheid, terwijl aan de hand van de stamboom erfelijkheid van de nierafwijkingen onmiskenbaar aanwezig is. Soms komen deze patiënten voor in families met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), waarbij de overige lijders uit dezelfde familie wél voldoen

aan de 'klassieke' verschijnselen.

Men kan zich nu afvragen, of deze patiënten wel lijdende zijn aan hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), doch dan met andere klinische verschijnselen, dan wel aan post-infectieuze glomerulo-nefritis. Het frequent erbij vóór komen van perceptieve slechthorendheid doet toch veronderstellen, dat ook deze patiënten lijden aan hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), doch dat de klinische presentatie verschillend kan zijn.

Het vóórkomen van twee verschillende soorten erfelijke nierziekten, beide gepaard gaande met perceptieve slechthorendheid, in één en dezelfde familie, kan wegens de grote onwaarschijnlijkheid wel worden verworpen.

Perkoff e.a. (1951) vonden bij hun patiënten met hereditaire nefritis frequent een urineweginfectie. Deze infectie stond zodanig op de voorgrond, dat zij aanvankelijk meenden, dat de door hen onderzochte familie leed aan hereditaire pyelonefritis.

In hun tweede publikatie over dezelfde familie (1958) zijn zij echter een andere mening toegedaan en spreken zij over hereditaire nefritis.

Ook de tweede door Robin en medewerkers (1957) onderzochte familie vertoonde het beeld van hereditaire pyelonefritis, doch ook deze familie werd slechts gedeeltelijk onderzocht.

Ook incidenteel wordt door verschillende auteurs (Goldbloom 1957, Chappell 1960, Opitz 1962) pyelonefritis beschreven bij patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid, waarvan wij aannemen, dat zij lijden aan het syndroom 'hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport)'.

Het optreden van een nefrotisch syndroom bij patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) wordt slechts sporadisch vermeld. (Perkoff 1958, Robin 1957, Marie 1960).

Behalve bovengenoemde verschijnselen, vertonen de patiënten in het algemeen gedurende vele jaren geen andere afwijkingen. Zij genieten ook overigens een normale gezondheid en groeien geheel normaal op.

Na jaren echter gaat bij de mannelijke lijders de algemene toestand achteruit, tengevolge van langzaam progressieve nierfunctiestoornissen. Zij overlijden meestal in het tweede of derde decennium, tengevolge van nier-insufficiëntie. De klinische verschijnselen hierbij vertonen geen specifieke kenmerken.

Het verloop bij vrouwelijke lijders is in het algemeen anders. Vrijwel alle auteurs vermelden, dat zij zelden ernstige nierfunctiestoornissen zien optreden bij vrouwelijke lijders.

De levensverwachting van vrouwen wordt niet of nauwelijks beïnvloed door hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport). Er zijn slechts enkele auteurs (Aitken 1909, Alport 1958, Chappell 1960 en Reyersbach 1954), die het overlijden van vrouwelijke patiënten op jonge leeftijd vermelden.

Whalen (1961), Opitz (1962) en Rosenkranz (1963) delen mede, dat zwangerschap een tijdelijke vermindering van de nierfuncties kan veroorzaken.

Hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) manifesteert zich altijd met microscopische of macroscopische afwijkingen in de urine. Veelal wordt, zoals boven werd vermeld, haematurie gevonden. Naast erythrocyten worden in het urine-sediment ook frequent cel- en korrel-cylinders gevonden.

Morin (1958) vermeldt, dat de haematurie in de nacht minder uitgesproken is dan overdag.

Bij sommige patiënten wordt soms ook een duidelijke leukocyturie gevonden, vaak in combinatie met een bacteriurie.

De sediments-afwijkingen bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport) treden frequent op in combinatie met proteïnurie. Volgens Perkoff (1958) is de proteïnurie meer uitgesproken bij patiënten, die reeds vele jaren lijdende zijn aan hereditaire nefritis (Alport), dan bij jonge lijdende. Hobolth (1963) onderzocht bij drie patiënten de eiwit-fracties in de urine. Hij vond een duidelijk toegenomen uitscheiding van de alfa-globulinen.

Nieth (1959) vond bij enige lijdende aan hereditaire nefritis (Alport) glucosurie. Ook Efron (1965) vond bij één patiënt glucosurie. Het is echter ons inziens twijfelachtig of de door Efron beschreven patiënt leed aan hereditaire nefritis (Alport) (zie beneden).

Wallace en Jones (1960) vermelden drie kinderen van één moeder, die allen overleden aan chronische glomerulonefritis. Bij deze kinderen én bij gezonde familieleden bleek de totaal per 24 uur in de urine uitgescheiden hoeveelheid aminozuren verhoogd te zijn, zonder overigens voorkeur voor bepaalde aminozuren. Ons inziens is ook dit geen juist voorbeeld van hereditaire nefritis (Alport). Wij vermelden deze waarneming echter, omdat door vele auteurs de bevindingen van Wallace en Jones in verband worden gebracht met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport).

Ohlsson (1963) beschrijft drie broers met ernstige myopie, progressieve perceptieve slechthorendheid en proteïnurie. Verschillende andere familieleden leden aan proteïnurie en/of haematurie.



Bij twee patiënten werd de aminozuur-uitscheiding nagegaan. Bij de eerste patiënt werd een verhoging van de uitscheiding gevonden van alanine, glutaminezuur en histidine en een lichte verhoging van tyrosine. Bij de tweede patiënt een verhoging van alanine, glycine, histidine en thyronine.

Scriver, Schafer en Efron (1961), Schafer, Scriver en Efron (1962) en Scriver (1962) beschrijven in verschillende publikaties steeds één en dezelfde familie, waarin frequent haematurie en doofheid voorkomt. Deze familie is om verschillende redenen interessant, reden waarom deze familie hier nader zal worden besproken.

Een vrouwelijke patiënt uit deze familie, die zelf ook haematurie en perceptieve slechthorendheid vertoonde, huwde een geheel gezonde, niet verwante man. Uit dit huwelijk werden zes kinderen geboren. Twee meisjes en één jongen bleken te lijden aan haematurie. De jongen was tevens slechthorend (perceptieve slechthorendheid).

Bij uitgebreid onderzoek van deze tak van de familie bleken twee van deze kinderen een nierhypoplasie te vertonen op het intraveneuze pyelogram. Ook de moeder bleek één congenitale hypoplastische nier te bezitten, die later operatief werd verwijderd (zie Efron 1965).

De drie bovenvermelde kinderen, een overigens geheel gezonde zuster én de moeder leden tevens aan fotogene epilepsie. Deze zelfde personen, echter met uitzondering van de moeder, hadden bovendien een verhoogd prolinegehalte van het serum, en tevens een verhoogde uitscheiding van proline, hydroxyproline en glycine in de urine. De rest van de familie, zowel de gezonden als diegenen, die leden aan haematurie, had een geheel normaal gehalte van proline in het serum. Ook de vader van de hierboven besproken kinderen had een geheel normaal prolinegehalte van het serum.

Over de overige patiënten met haematurie en slechthorendheid uit deze familie worden ons geen nadere informaties verstrekt. Efron deelt later (1966) mede, dat de mannelijke lijders uit deze familie na verloop van jaren geen ernstige nierfunctiestoornissen gingen vertonen, dit dus in tegenstelling met mannelijke patiënten uit families met het syndroom hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport).

Bovengenoemde auteurs veronderstellen, dat bij de patiënten met het verhoogde prolinegehalte in het serum een afwijkend metabolisme aanwezig is van proline.

Een verhoogd aanbod van proline zou een blokkering veroorzaken van een tubulair transportsysteem, dat ook zorg draagt voor het transport van glycine en hydroxyproline.

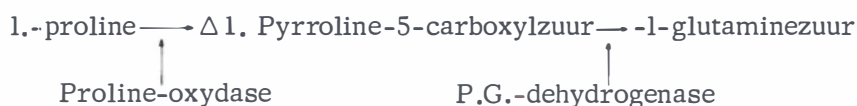
De onderzoekers toonden inderdaad aan, dat intraveneuze toediening

van proline aan normale proefpersonen een verhoogde uitscheiding veroorzaakt van de drie bovengenoemde aminozuren in de urine. Voorts veronderstellen zij, dat de overerving van de aminozuurafwijking waarschijnlijk niet in relatie staat met de erfelijke 'nephropathie' en dat deze nephropathie, de slechthorendheid en de fotogene epilepsie schenen te worden overgeërfd via de moeder, terwijl de hyperprolinaemie waarschijnlijk het gevolg is van een interactie van een hereditaire faktor van de moeder met een hereditaire faktor van de vader (Schafer e.a. 1962). Er werd geen samenhang gevonden tussen de haematurie en slechthorendheid enerzijds en het verhoogde prolinegehalte anderzijds.

Efron beschrijft in 1965 nog een familie waarin frequent haematurie voorkomt en bij enkele patiënten een licht verhoogd prolinegehalte van het serum. Een moeder en vier kinderen, allen met haematurie, hadden een licht verhoogd prolinegehalte van het serum. Bij slechts één patiënt met hyperprolinaemie en haematurie werd een verhoogde uitscheiding van proline en hydroxyproline waargenomen en een gering verhoogde uitscheiding van glycine in de urine. Enkele nakomelingen van de patiënten met haematurie en hyperprolinaemie erfden wél de haematurie, doch niet de hyperprolinaemie. In deze familie kwam geen slechthorendheid en geen fotogene epilepsie voor.

Wij vermeldden reeds, dat één patiënt uit deze familie naast de haematurie en de hyperprolinaemie ook een glucosurie vertoonde. Deze patiënt was tevens zwak begaafd. Bij obductie van deze patiënt werd een hydronefrotische en pyelonefritische nier rechts gevonden tengevolge van congenitale blaashals-obstructie. De linker nier was afwezig. Retroperitoneaal werden aanwijzingen gevonden voor een incompleet aangelegde linker nier. Bij de overige patiënten werden op het intraveneuze pyelogram geen afwijkingen waargenomen.

In leverhomogenaat van de overleden patiënt en van zijn inmiddels overleden vader (tengevolge van galblaascarcinoom; géén aanwijzingen voor het bestaan van nierlijden) werd door de auteur een te verwaarlozen omzetting van l.proline in l.glutaminezuur gevonden, zonder ophoping van  $\Delta^1$  Pyrroline-5-carboxylzuur, waaruit zij concludeert, dat in deze levers een verminderde concentratie van proline-oxydase aanwezig is.



Proline is een niet essentieel aminozuur, dat in de urine van volwassenen vrijwel niet voorkomt. In het eerste levensjaar bestaat er wél een prolinurie door 'onrijpheid' van de lever en door weefselinvolutie, direct na de geboorte, doch deze verdwijnt na het eerste levensjaar (Efron 1965).

Bij beschadiging van niertubuli (nefrotisch syndroom, nefritis, acute tubulusnecrose, multipel myeloom) kan er een verandering optreden in de uitscheiding van aminozuren. Efron (1965) deelt mede, dat in vele van dergelijke gevallen een prolinurie wordt gezien. Een toegenomen proline-uitscheiding zegt echter niets omtrent het prolinegehalte van het serum.

Naar aanleiding van bovengenoemde publikaties meent Efron, dat er wél een verband moet worden gezocht tussen de haematurie, de niermisvormingen en de hyperprolinaemie, niettegenstaande het feit, dat er geen duidelijke samenhang bestaat tussen deze afwijkingen. Zij veronderstelt de mogelijkheid, dat degenen, die verantwoordelijk zijn voor de hyperprolinaemie en de nierziekte, dicht bij elkaar gelegen zijn op hetzelfde chromosoom, en elkaar op een onbekende wijze beïnvloeden. Het optreden van hyperprolinaemie zou mogelijk worden veroorzaakt door introductie van een z.g. 'silent factor', afkomstig van de (gezonde) vader.

Ook Fuhrmann (1963) beschrijft een kleine familie met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport). Hij vermeldt, dat bij een moeder en haar zoon, beiden lijdende aan nefritis, een stoornis gevonden werd in de stofwisseling van glycine, proline en hydroxyproline. Ook een geheel gezonde dochter vertoonde deze afwijking. Nauwkeurige gegevens hieromtrent ontbreken verder in deze publikatie.

Efron deelt in een van haar laatste publikaties (1965) mede, dat uit een persoonlijke mededeling van Fuhrmann haar bekend is, dat hij bij zijn patiënten niet het proline-gehalte van het serum bepaalde.

Kopelman (1964) beschrijft een tweeling met een nefrotisch syndroom. Een patiënt overleed. Bij de tweede patiënt, zijn geheel gezonde zuster, broer en vader werd een verhoogd serumproline-gehalte gevonden, en tevens een verhoogde uitscheiding van proline, hydroxyproline en glycine in de urine. Behalve bij de boven vermelde tweeling kwamen er geen nierafwijkingen in de familie voor.

Ter voorkoming van misverstanden zij hier reeds meegedeeld, dat de waarnemingen van Kopelman, 1964, Wallace en Jones 1965 en die van Schafer, Scriver 1962, en Efron 1965, naar onze mening niet representatief geacht kunnen worden voor hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport). In de literatuur worden deze publica-

ties echter wèl steeds in verband gebracht met dit syndroom.

Door andere onderzoekers werden nimmer afwijkingen in de uitscheiding van aminozuren in de urine bij patiënten met hereditaire nefritis waargenomen (Perkoff e.a. 1951, Hooft e.a. 1963, Peters 1964, Pompen 1964, Ellis e.a. 1964, Sohar 1956, Marie e.a. 1960).

Kopelman (1964) vermeldt in zijn publikatie, dat ook door Scriver bij vijf andere families met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) géén afwijkingen in het proline-metabolisme werden gevonden.

Sommige onderzoekers (Williamson 1961, Chappell 1960, Nieth 1959, Peters 1964, Hobolth 1963, Marie 1960, Sturtz 1956) vermelden, dat in het eiwitspectrum soms een verhoogde alfa-<sub>2</sub>-globuline-fractie wordt aangetroffen, veelal in combinatie met een verlaagd gamma-globuline. Hobolth (1963) heeft een aantal patiënten met hereditaire nefritis (Alport) en een aantal gezonde familieleden onderzocht op het vóórkomen van auto-antilichamen tegen nierweefsel. Hij deed dit met behulp van precipitatie door diffusie in gel, volgens de Ouchterlony-techniek, met haemagglutinatiereacties met getanneerde erythrocyten en met de complement-bindingsreactie. Er konden met geen van deze technieken auto-antilichamen worden aangetoond.

Ook onderzocht deze auteur de sera van deze patiënten door middel van immunoëlektroforese; ook bij dit onderzoek werden geen karakteristieke veranderingen opgemerkt.

Wasserman e.a. (1965) delen mede, dat patiënten met hereditaire nefritis (Alport) nooit een daling vertonen van het complement-gehalte in het bloed.

Bij acute post-infectieuze glomerulonefritis wordt bij vrijwel alle patiënten een daling gevonden van het complement-gehalte, gedurende de eerste twee weken (Lange 1960, Wasserman 1965, Rammelkamp 1963). Daarna stijgt het complement-gehalte weer tot de normale waarde.

Bij negen patiënten met hereditaire nefritis (Alport) vonden zij nimmer, noch tijdens een acute exacerbatie, noch tijdens de chronische fase, een verlaagd complement-gehalte.

De intraveneuze pyelogrammen van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) vertonen geen afwijkingen (Reyersbach 1954, Sohar 1956, Goldbloom 1957, Chappell 1960, Morin 1958, Fuhrmann 1963, Hobolth 1963, White 1964, Peters 1964, Nichol 1964). Sturtz e.a. (1956) zagen tweemaal een duplicatuur van het nierbekken en een dubbele ureter bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport). Een 'case-record' in 'The New England Journal of Medicine' (1961) vermeldt een sterke nefro-

calcinosis bij een patiënt met hereditaire nefritis (Alport), waargenomen op het intraveneuze pyelogram en later bevestigd bij de obductie. Hamburger e.a. (1956) vermelden bij één patiënt enkele kleine verwijde caliceste hebben waargenomen, speciaal aan de rechterzijde. Bij een tweede patiënt bestond er rechtszijdig een geringe verwijding van het pyelum en bij een derde patiënt werden er aanwijzingen gevonden, die het bestaan van een sponsnier deden veronderstellen. De in hun publikatie afgebeelde pyelogrammen zijn niet goed te beoordelen.

## 2 DE SLECHTHORENDHEID

Alport (1927) is de eerste auteur, die er op wijst, dat vele patiënten in de oorspronkelijk door Guthrie (1902) beschreven familie, lijden aan haematurie in combinatie met slechthorendheid. Hij stelt tevens vast, dat er bij deze patiënten waarschijnlijk sprake is van een perceptieve slechthorendheid, en dat slechthorendheid niet uitsluitend behoeft op te treden bij patiënten met nierafwijkingen, maar óók kan voorkomen bij familieleden zonder nierafwijkingen. Ook Perkoff (1958) doet deze waarneming.

Het frequent voorkomen van de combinatie hereditaire nefritis en slechthorendheid is later door vele onderzoekers bevestigd (Perkoff 1958, Reyersbach 1954, Hamburger 1956, Sohar 1954 en 1956, Sturtz 1956, Goldbloom 1957, Nieth 1959, Fuhrmann 1963, Chappell 1960, Williamson 1961, Shaw 1961, Whalen 1961, Howe 1962, Dubach 1962, Hobolt 1963, Schneider 1963, Ohlsson 1963, Mulrow 1963, Junod 1963, Pompen 1964, White 1964, Huriet 1965, Tiliakos 1964, Ellis 1964, Nichol 1964, Peters 1964 en Johnson 1965).

Enkele auteurs onderscheiden hereditaire nefritis in een vorm mét slechthorendheid, en één zonder slechthorendheid.

Marie e.a. (1960) baseren deze indeling op slechts enkele waarnemingen, waarbij niet in alle gevallen een audiogram werd vervaardigd. Zij beroepen zich tevens op de waarnemingen van Morin (1958), doch ook deze auteur maakte bij zijn patiënten geen audiogrammen.

Lenz (1964) baseert deze differentiatie voornamelijk op literatuur uit de vorige eeuw, én op de door Goldman e.a. (1959) onderzochte familie. Bij het nalezen van de originele publikatie van laatstgenoemde auteurs blijkt, dat slechts één patiënt door hen zelf werd onderzocht.

Ook Whalen e.a. (1962) baseren deze differentiatie, naar het ons voorkomt, op onvoldoende gegevens, nl. de gegevens van Rinkoff (1939) en Wallace e.a. (1960).

Rinkoff (1939) vermeldt drie broers, die in een kort tijdsbestek en na een betrekkelijk korte periode van klachten overleden tengevolge van nierinsufficiëntie. De auteur spreekt echter niet over slechthorendheid.

Wallace e.a. (1960) beschrijven drie kinderen, die overleden aan glomerulonefritis. Zij waren niet slechthorend. De overige familieleden waren geheel gezond.

Helaas zijn vele auteurs uiterst vaag over de door hen vastgestelde slechthorendheid bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport). Veelal beperken zij zich tot het vermelden van 'slechthorend' of 'niet slechthorend'. Slechts enkelen drukken in hun publikatie een audiogram af (Bouchat 1956, Gregg 1963, Tiliakos 1964, Chappell 1960).

Anderen geven een meer of minder duidelijke beschrijving van de audiogrammen van hun patiënten met hereditaire nefritis (Bouchat 1956, Lemoyne 1962, Ohlsson 1963, Sturtz 1956, Perkoff 1958, Marie 1960, Goldbloom 1957 en Chappell 1960).

Hieruit, en uit de afbeeldingen van audiogrammen van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) kan men opmaken, dat er bij de meeste patiënten sprake is van een licht tot matige, min of meer symmetrische perceptieve slechthorendheid, waarbij het grootste gehoorverlies gelegen is in het hoge tonen-gebied.

Uit sommige van deze beschrijvingen blijkt, dat de patiënt zeer waarschijnlijk leed aan 'lawaaï-dooft' (Chappell 1960, Williamson 1961). Bij anderen is er sprake van een gecombineerde geleidings- en perceptieve slechthorendheid (Tiliakos 1964, Sturtz 1956). De oorzaak van de aandoening, zowel van het binnenoor, als van het middenoor is niet zonder nader onderzoek aan te wijzen.

Hieruit blijkt wel, dat het gevaar bestaat, dat een klinikus, zonder enige kennis van audiologie, te gemakkelijk de diagnose 'slechthorendheid', behorende bij hereditaire nefritis (Alport), zal stellen.

De slechthorendheid wordt soms pas ontdekt bij het maken van een audiogram.

In het algemeen is de slechthorendheid langzaam progressief en kan tot ernstige slechthorendheid leiden (Alport 1927, Perkoff 1958). Volgens Perkoff (1958) is het optreden van slechthorendheid bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport) een prognostisch somber voorteken. Daarentegen wordt slechthorendheid soms gezien bij familieleden zonder de verschijnselen van hereditaire nefritis (Alport).

Slechthorendheid is geen obligaat symptoom bij lijders aan hereditaire nefritis (Alport).

Over de frequentie van het voorkomen van slechthorendheid bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport) kan men een indruk krijgen uit de



bevindingen van Perkoff e.a. (1958). Deze onderzoekers vonden bij zestien mannelijke patiënten dertien maal een perceptieve slechthorendheid, éénmaal een dubieuze slechthorendheid en tweemaal geen slechthorendheid.

Bij 24 vrouwelijke patiënten namen zij slechts één maal een perceptieve slechthorendheid waar, twee maal dubieuze slechthorendheid en 21 maal geen slechthorendheid.

Ook tabel VII (zie pag. 111) geeft duidelijk aan, dat slechthorendheid in veel geringere mate wordt gezien bij vrouwelijke lijders dan bij mannelijke lijders.

### 3 OOGAFWIJKINGEN

Enkele onderzoekers delen mede bij patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) ook oogafwijkingen te hebben waargenomen.

Zo vermeldt Reyersbach (1954) bij vier patiënten 'aangeboren oog-anomalieën' te hebben waargenomen. In 1957 wordt in 'case record' no. 43511 in 'The New England Journal of Medicine' een foto afgedrukt van een oog van één der patiënten uit de familie van Reyersbach. Er wordt evenwel niet vermeld om welke anomalie het hier gaat. Perrin (1964) meent uit deze foto te mogen opmaken, dat het een cataracta polaris anterior is. Dit is een aangeboren afwijking. Rochat en Dekking (1956) vermelden in hun leerboek, dat dit, strikt genomen, geen cataract is, aangezien het de lensvezels ongemoeid laat. Anatomisch ligt deze 'cataract' vlak onder de lenskapsel, en ontwikkelt zich door woekering van het lensepitheel, dat de binnenzijde der lenskapsel aan de voorkant bekleedt. Men stelt zich voor, dat de lensepitheelcellen, waaruit aan de equator van de lens gedurende het latere leven nog voortdurend lensvezels gevormd worden, tengevolge van een prikkel nu ook in het pupilvlak trachten lensvezels te vormen, die echter abortief uitvallen en slechts een ondoorschijnende streperige massa gaan uitmaken. De voorste poolcataract doet zich, met opvallend licht in de donkere kamer gezien, voor als een wit centraal gelegen puntje, in de pupil zichtbaar.

Ook Goldbloom (1957) vermeldt bij een patiënt met hereditaire nefritis en slechthorendheid (Alport) een dubbelzijdige cataracta polaris anterior te hebben gezien.

Sohar (1954, 1956) beschrijft vier broers met progressieve doofheid, proteïnurie en haematurie. Zij waren allen sterk myoop. Twee van hen

hadden een congenitale cataracta polaris posterior. Dit is de rest van de normaliter geheel verdwijnende embryonale Arteria hyaloidea. Deze ligt geheel buiten de lenskapsel en is dus, evenmin als de cataracta polaris anterior, een ware cataract. Met doervallend licht is het een stipje of draadje op de achterzijde van de lens (Rochat en Dekking 1956). De andere twee broers vertoonden een sferofakie; dit is een misvorming, veroorzaakt door een plotseling tot stilstand komen van de ontwikkeling van de lens. De meeste onderzoekers menen, dat dit wordt veroorzaakt door een aplasie van de zonula van Zinn. De zonula-vezels, die te zwak zijn, zijn niet in staat om de gebruikelijke druk uit te oefenen op de periferie van de lens, waardoor deze zijn foetale ronde vorm behoudt. De toegenomen sagittale doorsnee van de lens veroorzaakt myopie.

Sferofakie is een zelden optredende congenitale misvorming.

Gregg e.a. (1963) vonden bij één patiënt met nierafwijkingen en slechthorendheid, van wie zij aannamen dat hij lijdende was aan hereditaire nefritis (Alport) (familie-anamnesenegatief) een spontane ruptuur van de lens van het rechter oog, en later een juveniel cataract van het linker oog. In het rechter oog ontwikkelde zich een cataracta polaris anterior. Na overlijden werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek een cataracta polaris anterior links gevonden, die uit hyaliene materiaal bestond, omgeven door een eenlagig epitheel aan vóór- en achterzijde. Het epitheel bestond uit platte cellen, die zich in twee lagen splitsten aan de rand van de cataract. In één zone, aan de rand van de cataract, was de kapsel verscheidene cellen dik, hetgeen geleek op een reduplicatie van het epitheel. De lensvezels, gelegen direct onder de cataract, schenen gedegenereerd, doch de lens en de overige delen van het oog waren geheel normaal. Een en ander werd beschouwd als een congenitaal, of juveniel cataract.

Ohlsson (1963) beschrijft drie broers met hereditaire nefritis, waarbij tevens een ernstige myopie bestaat (-20 dioptriën). Bij twee bestond tevens een geringe ondoorschijnendheid van de lens.

Nieth (1959) zag bij één patiënt een keratoconus. Dit is een cornea conica, een aangeboren afwijking, waarbij het midden van de cornea verdund is en uitpuilt, zodat zij, van opzij gezien, niet een bolsegment maar een kegel lijkt.

Howe e.a. (1962), Mettier (1963) en Perrin (1964) vermelden bij enige patiënten lenticonus te hebben waargenomen, hetgeen een plaatselijke verdunning van de lenskapsel is, waardoor de lens plaatselijk uitpuilt. Lenticonus kan zowel aan de voor-, als achterzijde optreden.

Volgens Duke-Elder (1943) moet de oorzaak van lenticonus worden

gezocht in de periode na de geboorte.

Asperti (1964) veronderstelt, dat lenticonus wordt veroorzaakt door een afwijkende water- en zouthuishouding. Hij baseert deze mening op een waarneming bij een patiënt met chronische nefritis en uraemie waarbij zich een dubbelzijdige lenticonus ontwikkelde aan de voorzijde en een geringe lenticonus aan de achterzijde in één oog.

Bunge (1965) vermeldt een patiënt met 'nefropathie' en perceptieve slechthorendheid, van wie wordt aangenomen, dat hij lijdt aan het Alport-syndroom, alhoewel er geen familie-onderzoek werd verricht, en de patiënt slechts zeer vage gegevens verstrekke over zijn familie. Bij deze patiënt nu werd een fundus albipunctatus vastgesteld, hetgeen een variant is van de z.g. tapeto-retinale degeneratie (primaire pigmentaire degeneratie van de retina).



## HOOFDSTUK III

### HISTOLOGIE

#### 1 NIEREN

Uit de literatuur werden door ons alle pathologisch-anatomische gegevens verzameld over nieren van patiënten met hereditaire nefritis (Alport).

Deze gegevens werden, ter bevordering van de overzichtelijkheid, in tabelvorm ondergebracht (tabel I en II). Hierin zijn niet de gegevens opgenomen van patiënten, waarvan naar onze mening niet of onvoldoende het hereditaire karakter was aangetoond.

In tabel I worden de gegevens, verkregen door middel van percutane naaldbiopsie vermeld, in tabel II de gegevens verkregen bij obductie.

Bij het waarden van de gegevens uit tabel I en II, dient men wel te beseffen, dat de beoordeling van de diverse preparaten steeds door verschillende onderzoekers geschiedde.

Bij bestudering van tabel I blijkt, dat de histologische afwijkingen bij jongepatiënten voornamelijk gelocaliseerd zijn in de glomeruli. De afwijkingen zijn doorgaans gering en meestal is het niet mogelijk om op het histologische beeld tot een duidelijke diagnose te komen.

Bij patiënten, die overleden ten gevolge van hereditaire nefritis (tabel II) werden duidelijke en ernstige afwijkingen gevonden. De histologische diagnose, gesteld bij obductie, is meestal chronische glomerulonefritis, doch ook frequent pyelonefritis. Bij enkele patiënten, bij wie de histologische diagnose pyelonefritis luidde, was de klinische diagnose chronische glomerulonefritis (Goldbloom e.a. 1957, Perkoff e.a. 1951).

Van Buchem en Beetstra (1965) vonden bij drie patiënten met hereditaire nefritis (twee niet gepubliceerde patiënten en één door hen beschreven patiënt) met behulp van micro-dissectie kronkelend verloopende tubuli, deels wijd, deels smal. De verzamelbuisjes waren verdikt en vertoonden weinig vertakkingen. Deze techniek werd bemoeilijkt door de sterke toename van het interstitiële bindweefsel. Hun bevindingen worden ook weergegeven in tabel II.

Deze auteurs vermelden tevens, dat zij een gering aantal glomeruli

aantreffen, hetgeen, aldus de auteurs, door vele andere, niet met name genoemde, onderzoekers wordt bevestigd.

Goldbloom (1957) vond met de microdissectie-techniek bij een patiënt met hereditaire nefritis (Alport) verwijde tubuli met zowel atrofisch, als ook hypertrofisch epitheel; hij interpreteerde deze afwijkingen als passende bij chronische pyelonefritis. Hij vermeldt geen afwijkingen in de zin van die, waargenomen door Van Buchem en Beetstra.

Verschillende auteurs (Perkoff 1951 en 1958, Goldbloom 1957, Whalen 1961, 'case record' in 'The New England Journal of Medicine' 1957) vermelden in preparaten van nieren, afkomstig van patiënten met hereditaire nefritis (Alport), met een vetachtige substantie gevulde cellen te hebben waargenomen. Deze cellen hebben een schuimachtige structuur en worden wel 'schuimcellen' genoemd. De schuimcellen liggen doorgaans in groepjes bijeen, zowel in de schors als in het merg. Soms ook liggen zij radiaal gerangschikt, net alsof zij gelegen zijn op plaatsen, waar voorheen tubuluscellen zich hebben bevonden (Whalen 1961, 'case record' in 'The New England Journal of Medicine' 1957, Goldbloom 1957). Op dwars doorsneden zijn zij soms ook omzoomd door een normale, of verdikt tubulus-basaal-membraan (Whalen 1961). De groepjes schuimcellen liggen soms ook verspreid tussen reticulum-cellen en bindweefsel.

Bij histochemisch onderzoek ('The New England Journal of Medicine' 1957) bleek deze schuimcellen cholesterol en fosfolipiden te bevatten.

Aanvankelijk bestond het vermoeden, dat deze schuimcellen specifiek waren voor hereditaire nefritis (Alport).

Whalen e.a. (1961) onderzochten retrospectief 105 obducties, waarbij diagnose glomerulonefritis was gesteld, en tevens 105 obducties met als diagnose pyelonefritis. In de eerste groep werden bij negen patiënten in de nieren de boven beschreven schuimcellen aangetroffen. Volgens de auteurs betrof dit twee patiënten met hereditaire nefritis en slechthorendheid (Alport), één patiënt met hereditaire nefritis (Alport) zonder slechthorendheid, twee patiënten met nierziekten in de familie, zonder nadere gegevens, en vier patiënten zonder nierziekten in de familie. Bij negentien patiënten, bij wie er sprake was van nierziekten in de familie, werden geen schuimcellen aangetroffen. Deze families werden niet nader onderzocht, zodat de diagnose niet nader werd geverifieerd. In de tweede groep, de groep dus, waarbij de diagnose pyelonefritis luidde, werden bij zes patiënten schuimcellen aangetroffen; eenmaal betrof het een patiënt met nierziekten in de familie, bij de resterende vijf was de familie-anamnese negatief.

Tabel I

Literatuur-overzicht van de histologische bevindingen bij nierweefsel  
van patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), verkregen met naaldbiopsie

Naam van de auteur	Geslacht	Leeftijd	Korte omschrijving van de biopsie	Histologische diagnose
Perkoff e.a. (1951 en 1958)	♀	13 j.	Geringe verdikking van de basaalmembranen van de kapsel van Bowman. Eén gehyaliniseerde glomerulus. Geen ontsteking, enkele erythrocyten in de tubulus-lumina.	geen
	♀	15 j.	Verdikking van de basaalmembraan van de kapsel van Bowman. 2 Hyaliene glomeruli; geen ontsteking, erythrocyten in de tubulus-lumina.	geen
	♀	28 j.	Focale glomerulaire sclerose en verdikking van de basaalmembraan van de kapsel van Bowman; enkele hyaliene glomeruli. Focale tubulusatrofie en interstitiële fibrose. Tubulaire en interstitiële vetneerslagen (schuimcellen), geringe focale lymfocyttaire infiltratie.	geen
	♀	28 j.	Focale verdikking van de basaal membraan van de kapsel van Bowman. Enkele hyaliene glomeruli. Enkele kleine haarden van lymfocyttaire infiltratie.	geen
Reyersbach e.a. (1954)	♂	2 j.	Enkele onderontwikkelde glomeruli, maar de overige glomeruli waren geheel normaal. De ruimten van Bowman waren geheel vrij. Capillairen: geen afwijkingen. Veel erythrocyten in de tubulus-lumina. Normale bloedvaten. Verder geen bijzonderheden.	geen
Howe and Smythe (1962)			Uitsluitend vermelding, dat bij 3 patiënten een biopsie werd verricht. Er werden geen schuimcellen gevonden.	Interstitiële nefritis (3x)
Rosenkranz (1963)	♀	5 j.	Enkele glomeruli vertonen een sterke kapselfibrose; het epitheel van het buitenste kapselblad is celrijk en gezwollen. Ook bestaat er een toename van de glomerulusdekcellen. De overige glomeruli zijn mogelijk iets groter en vertonen een vermeerdering en zwelling van het kapsel-epitheel en dekcellen, echter zonder kapselfibrose. Het tubulus-apparaat vertoont geen bijzonderheden.	'Haard-nefritis'
	♀	5 j.	In het algemeen normaal schors- en mergweefsel. Vlak bij elkaar worden 2 opvallend kleine glomeruli gezien. De ene glomerulus toont een duidelijke celvermeerdering; de andere een sterke zwelling en verdikking van het kapsel-epitheel in de vorm van een 'half maantje'.	'Haard-nefritis'
Tiliakos e.a. (1964)	♂	17 j.	Nefrosclerose en duidelijke verwijding van de tubuli met degeneratie van het tubulus-epitheel. De glomeruli zijn gelobd van vorm en zijn atrofisch. De kapsel van Bowman is verwijd.	Chronische nefritis met nefrosclerose

T a b e l   I I  
Literatuur-overzicht van de histologische bevindingen bij nierweefsel van patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) verkregen bij obductie

Naam van de auteur	Geslacht	Leef-tijd	Korte omschrijving van de pathologische anatomie van de nier bij obductie	Histologische diagnose
Perkoff e.a. (1951)	♂ ♂	30 j. 22 j.	Kleine geschrompeldenieren, zonder tekenen van obstructies van de urinewegen, geen tekenen van anatomische anomalieën. Bij microscopisch onderzoek werden diffuse infiltraten gezien van schors en merg met ontstekingsexsudaat, bestaande uit overwegend lymfocyten en weinig polynucleaire leukocyten. De glomeruli, uitgezonderd in de verlittekende gebieden, vertonen geen verdikking van de kapsel van Bowman. Normale basaalmembraan. Geen ontstekingsinfiltraat in het intercapillaire bindweefsel. De verzamelbuisjes zijn in de verlittekende gebieden duidelijk verwijd met afplatting van het epitheel en neerslagen van eiwit, erythrocyten en leukocyten in het lumen. Elders vertonen de tubuli enige verdikking van het epitheel; vele bevatten cellen en eiwit in het lumen. De meest opvallende afwijking was de enorme infiltratie van lymfocyten door het gehele interstitium. Er werden enkele abcesjes gezien.	Chronische interstitiële pyelonefritis (2x)
Perkoff e.a. (1958)	♂	43 j.  62 j.	Kleine geschrompelde nieren. De kapsel was adhaerent. De dikte van de schors was duidelijk verminderd. Geen afwijkingen aan blaas, ureteren en pyelum. Enkele glomeruli waren normaal. De overige lagen in dikke lagen periglomerulair fibrotisch weefsel. Sommige hiervan waren compleet gehyaliniseerd. Vele glomeruli vertoonden de karakteristieke veranderingen van sub-acute glomerulonefritis (halve maantjes van epitheel), maar de omvang van de nieren, de atrofie van de tubuli en de afwijkingen in de schors wezen op een meer chronisch proces. Het interstitium vertoonde lichte lymfocyttaire infiltratie. In het interstitium werden veel schuimcellen aangetroffen. Er bestond een duidelijke arteriolirosclerose.  Biopsie postmortaal verricht. Er bestaan diffuse corticale littekens met atrofische en hier en daar hypertrofische tubuli. Er zijn vele hyaliene glomeruli. Sommige glomeruli vertonen een verdikte kapsel van Bowman. Hier en daar bevinden zich wasachtige massa's in de glomeruli; enkele hyaliene arteriolen.	Chronische glomerulonefritis  niet te classificeren nefrosclerose
Goldbloom e.a. (1957)	♂	5 j.	Kleine nieren, gekorrelde oppervlak, kapsel niet adhaerent. De schors was slechts 2 à 3 mm dik. In de schors vielen macroscopisch radiaal gerangschikte helder gele strepen op. De pyramiden waren bleek van kleur. De urineafvoerwegen waren macroscopisch normaal. Microscopisch vertoonden de structuren van de schors veranderingen als bij chronische pyelonefritis met vetafzetting in het interstitium. De gele strepen bleken te bestaan uit massen van gele, hyaliene, eiwitachtige afzettingen.	Chronische interstitiële pyelonefritis



Naam van de auteur	Geslacht	Leeftijd	Korte omschrijving van de pathologische anatomie van de nier bij obductie	Histologische diagnose
	♂	10 j.	<p>cellen. Deze verzamelingen schuimcellen schenen de nefronen van elkaar te scheiden. De resterende nefronen vertoonden diverse afwijkingen. Vele tubuli waren duidelijk verwijd. Van sommige was het epitheel plat, van andere juist hypertrofisch. Enkele lumina bevatten eiwitneerslagen. In vele verzamelbuisjes werden korrelcilinders met haempigment aangetroffen. Microdissectie van de nieren bevestigde de bovenbeschreven morfologie van de tubulusafwijkingen. De schors vertoonde duidelijke interstitiële fibrose in combinatie met rond-cel-infiltraten. De glomeruli waren in het algemeen normaal, alhoewel enkele fibreus en gehyaliniseerd waren. De kapsel van Bowman was in het algemeen normaal. De intrarenale bloedvaten waren normaal.</p> <p>De nieren waren te klein, het oppervlak was korrelig, de kapsel licht adhaerent. De schors was te dun. Het merg leek gestuwd en bevatte een aantal kleine cysten, met een doorsnede van 0,2 cm. De bloedvaten waren normaal, evenals de urine-afvoerwegen. Microscopisch bestond er een duidelijke tubulus-atrofie, terwijl de glomeruli in het algemeen geen afwijkingen vertoonden. Vele glomeruli vertoonden periglomerulaire fibrose, maar de lissen en de kapsel van Bowman waren zonder afwijkingen. Een klein aantal glomeruli waren gedeeltelijk of geheel gehyaliniseerd. Het interstitium was licht oedemateus en geïnfilteerd met lymfocyten. Vele verzamelbuisjes waren verwijd en gevuld met cilinders. De normale tubuli bevatten soms leucocyten. Slechts enkele schuimcellen werden gezien.</p>	Chronische pyelonefritis
Hobolth (1963)	♀	82 j.	De kapsels van de nieren waren niet adhaerent. De grootte van de nieren was 11 x 6 x 2½ cm. Het oppervlak van de nier vertoonde een fijne korreling. In de linker nier werden enkele infarcten gezien. Het nierparenchym, speciaal de schors, was smal. Bij microscopisch onderzoek vertoonde het nierparenchym weinig afwijkingen, met slechts hier en daar gehyaliniseerde glomeruli. In de pyramiden bestond een duidelijke toename van bindweefsel. De bloedvaten waren verdikt en hadden vernauwde lumina.	
Dubach (1962)	?	?	Uitsluitend vermelding van drie obducties met het beeld van chronische glomerulonefritis.	Chronische glomerulonefritis (3x)
Chappell en Kelsey (1960)	♀	15 j.	De nieren waren klein. De schors was dun en vertoonde een korrelig oppervlak. De kapsel was met enige moeite los te maken van de nier. Bij microscopisch onderzoek bleek er een duidelijke verlittekening van de schors te bestaan, met	Chronische pyelonefritis

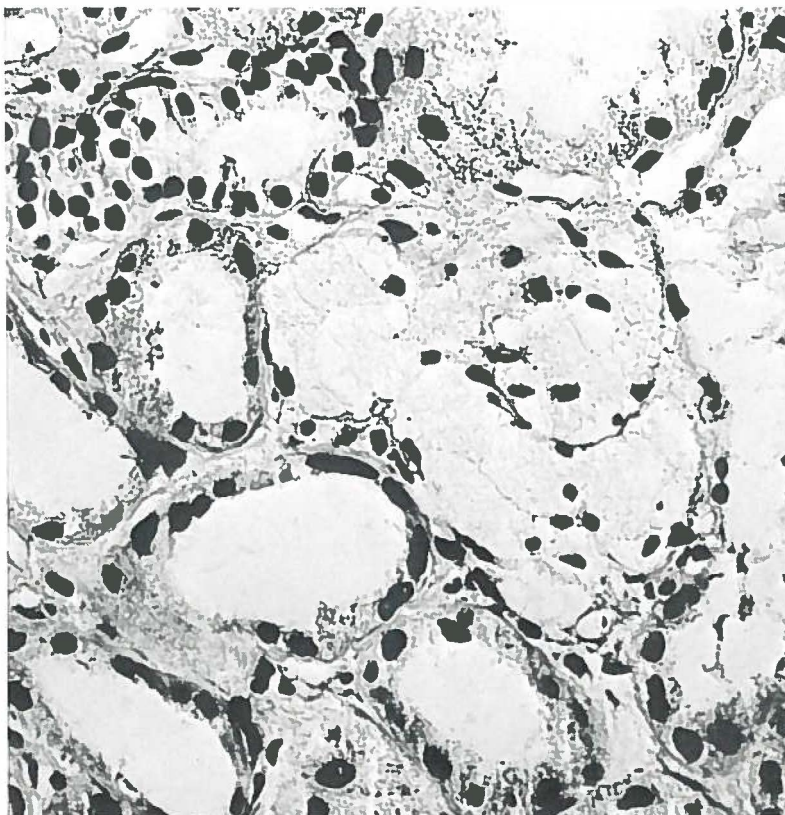
T a b e l II (vervolg)

Naam van de auteur	Geslacht	Leef-tijd	Korte omschrijving van de pathologische anatomie van de nier bij obductie	Histologische diagnose
	♀	15 j.	infiltratie van ronde cellen. De glomeruli vertoonden wisselende beelden, van complete hyalinisatie, via duidelijke proliferatie van de vaatkluwen en de kapsel, tot geheel normale glomeruli. De tubuli waren atrofisch en bedekt met geschrompelde epitheelcellen. Denieren waren klein en vertoonden een fijn korrelig oppervlak. De schors was dun. Nierbekken en ureteren vertoonden geen afwijkingen. Bij microscopisch onderzoek bleken vele glomeruli geoblitereerd te zijn. Op andere plaatsen bestond fibrose en proliferatie van het epitheel in het merg, tezamen met cellulaire proliferatie van de kapsels en af en toe adhaesies. Er bestond een diffuse interstitiële fibrose en verspreide lymfocyttaire infiltraten. Vele van de tubuli waren verwijd, terwijl de lumina eiwit bevatten. De bloedvaten waren normaal.	Chronische pyelonefritis
Nieth (1959)	♂	21 j.	Er bestaat een korreling van het oppervlak. De korreling bleek te berusten op kleine littekentjes met gehyaliniseerde glomeruli en chronische ontstekingsinfiltraten. Er bestonden woekeringen van de kapsel van Bowman met vorming van halve maantjes.	Chronische interstitiële glomerulonefritis
Robin en Gardner (1957)			Uitsluitend vermelding van vier obducties met het beeld van klassieke glomerulonefritis.	Glomerulonefritis (4x)
van Buchem en Beetstra (1965)	♂	26 j.	De nieren waren klein, met een korrelig oppervlak. De kapsel was niet adhaerent. De schors was dun. De pyela waren wat verwijd. De ureteren en de nierarteriën vertoonden geen bijzonderheden. Bij microscopisch onderzoek werden er slechts weinig glomeruli gezien. Deze waren tamelijk groot en de meerderheid vertoonde foetale kenmerken. Zij bevatten enkele hyaliene plekjes. Hier en daar adhaesies met de kapsel van Bowman, die uit gezwollen cellen bestond. De tubuli waren atrofisch of hypertrofisch. De hypertrofische lagen in kleine groepjes en veroorzaakten de fijne korreling op het oppervlak. De hypertrofische tubuli waren gedilateerd en bedekt met plat opgezwollen epitheel. Verschillende tubuli bevatten een eiwitcylinder. Het interstitium toonde een duidelijke toename van bindweefsels en lymfocyttaire infiltratie. Schuimcellen werden niet aangetroffen. De wanden van de arteriën waren verdikt. Het merg bevatte een afgenomen aantal verwijde, iets onregelmatige verzamelbuisjes, waarin zich eiwitcilinders bevonden. Microdissectie-techniek: de lengte, maar ook de dikte van de proximale tubuli was duidelijk verschillend. Sommige waren breed, met een kronke-	waarschijnlijk een ontwikkelingsstoornis van de nier

Naam van de auteur	Geslacht	Leeftijd	Korte omschrijving van de pathologische anatomie van de nier bij obductie	Histologische diagnose
			lend verloop. Er werden ook dunne tubuli gevonden. De verzamelbuisjes waren verdikt en van een rigide consistentie. Zij hadden weinig vertakkingen. Distaal werden smalle divertikeltjes gezien. Ook de distale tubuli waren verdikt, rigide en geelachtig van kleur.	
Whalen e.a. (1961)	♂	24 j.	Kleine atrofische nieren. De kapsel was iets verdikt, maar niet adhaerent. De schors fijn korrelig van oppervlak, vertoonde een gele kleur, met een klein aantal retentiecysten en donkerrode bloed-puntjes. Dikte van de schors 3-4 mm. In de schors werden ook enkele gele vlekken gezien, welke bij microscopisch onderzoek bleken te berusten op ophopingen van schuimcellen. De bloedvaten vertoonden geen duidelijke bijzonderheden. Het nierbekken vertoonde geen chronische ontstekingsverschijnselen. Microscopisch onderzoek leverde een duidelijke reductie op van het aantal glomeruli. Vele glomeruli waren compleet gehyaliniseerd en waren vrijwel niet te onderscheiden van het littekenweefsel. De resterende glomeruli waren alle veranderd. De capillairlissen waren verdikt en vertoonden adhaesies, in andere glomeruli vormden proliferatie van epitheelcellen atypische halve maantjes. Hyaliene thrombose en verscheuring van de capillairen met bloedingen in de ruimte van Bowman waren hier en daar zichtbaar. De erbij behorende tubuli waren atrofisch of onherkenbaar. De intact gebleven tubuli waren hypertrofisch verwijd, terwijl hyaliene cylinders de lumina opvulden. De arteriën vertoonden sclerotische veranderingen. Vele, grote, schuimcellen lagen in de verwoeste delen van de schors. Zij lagen frequent in rijen, alsof zij lagen op plaatsen waar voorheen tubulus-cellen zich hadden bevonden. Vele van deze cellen lagen omzoomd door een normale of verdikte tubulaire basaalmembraan. Andere schuimcellen lagen verspreid tussen reticulum-cellen en bindweefselvezels. (De schuimcellen werden ook in groten getale aangetroffen in de longen, doch niet in andere organen.)	Chronische glomerulonefritis
New England Journal of Medicine (1957) 257, 1231 ('case-record' van een patiënt uit de	♂		De nieren wogen de helft van het normale gewicht. Het oppervlak maakte een 'gepeperde' indruk door heldere geeloranje vlekjes. Bij doorsnijding bleken deze vlekjes te berusten op lineair verloopende strepen door de schors. Microscopisch bleken deze strepen rijen cellen te zijn gevuld met vet, gelegen in groepjes, ongeveer gerangschikt als een gekronkelde tubulus, tevens in rijen, en ook op de plaats van tubuli; een lumen in deze rijen schuimcellen kon niet worden gevonden. Toch geleken deze cellen meer op met vet beladen fagocyten, dan op met vet beladen tubulus-epitheelcellen. Er waren geen aanduidingen van overgang	Interstitiële glomerulonefritis

T a b e l II (vervolg)

Naam van de auteur	Ge-slacht	Leef-tijd	Korte omschrijving van de pathologische anatomie van de nier bij obductie	Histologische diagnose
familie be-schreven door Reyersbach, 1954)			van tubulus-cellen in met vet beladen cellen. Het interstitiële weefsel rondom de schuimcellen was duidelijk fibrotisch, er bestond tevens een geringe lymfocyttaire infiltratie van het interstitium, doch geen verdere aanduidingen van ontstekings of infectieuze pyelonefritis. De glomeruli vertoonden de klassieke verschijnselen van glomerulonefritis.	
Mulrow e.a. (1963)	♂ ♂ ♂ ♂	26 j. 32 j. 35 j. 47 j. 45 j.	De constant afwezige afwijkingen bij alle geobduceerde patiënten bestonden uit een opvallende proliferatie van de intima van de nier-arteriën, matige tot ernstige interstitiële fibrosis en opvallende obstructie van de tubuli door cylinders. Slechts bij twee patiënten werden schuimcellen gevonden. Deze waren slechts in kleine groepjes aanwezig. In twee gevallen bestond er een duidelijke verdikking van de basaal-membraan van de glomerulus-capillairen, en een matige tot ernstige fibrosis van de glomeruli, met duidelijke halve maan-vorming. Bij deze twee patiënten bestond er slechts een geringe lymfocyttaire infiltratie van het weefsel rond het pyelum. Bij één andere patiënt bestond er, naast duidelijke ontstekings van de glomeruli met halve maan-vorming, een verdikking van de basaal-membraan; tevens een opvallende interstitiële fibrose en een ernstige infiltratie van het weefsel rond het pyelum met plasma-cellen.	Glomerulonefritis (3x) Pyelonefritis (2x)



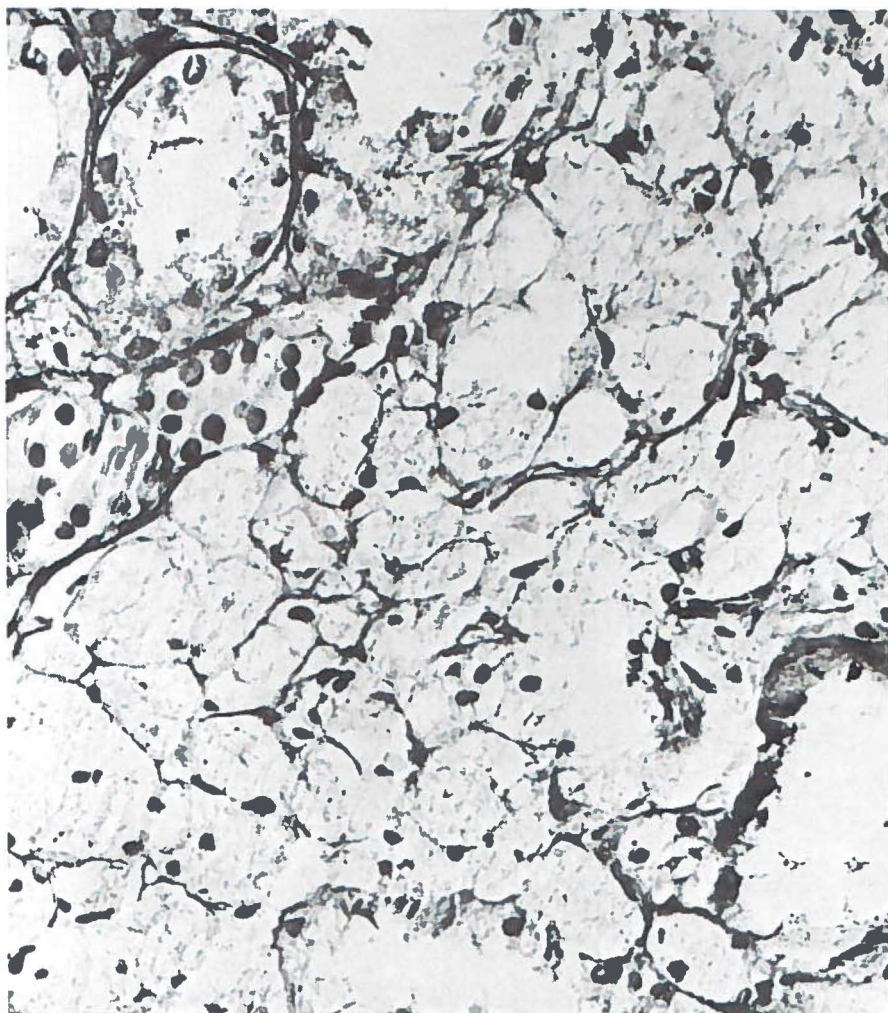
*Figuur 2*

*Schuimcellen in nierweefsel (biopsie) van een patiënt met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (W.N.H., uit fam. H., IV.3) H&E 500x*

De auteurs concluderen uit dit onderzoek, dat schuimcellen 'in zekere mate' specifiek zijn voor hereditaire nefritis (Alport), en dat het vinden van schuimcellen een prikkel moet zijn voor het nauwkeurig nagaan van de familie-anamnese.

Ook Sanerkin (1963) zocht bij obducties gericht naar schuimcellen. Bij 22 patiënten, bij wie de pathologisch-anatomische diagnose subacute glomerulonefritis was gesteld, werden geen schuimcellen in de nieren aangetroffen. Bij 83 patiënten, overleden aan een chronische glomerulonefritis (patholoog-anatomische diagnose), werden in meer dan éénderde van de gevallen schuimcellen gezien. De meerderheid vertoonde slechts een minimaal aantal schuimcellen. Bij slechts vier patiënten werden zeer grote aantallen schuimcellen aangetroffen. De auteur vermeldt





*Figuur 3*

*Schuimcellen in nierweefsel (biopsie) van een patiënt met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (W.N.H., uit fam. H., IV.3) H&E 500x*

geen familie-anamnese van de overleden patiënten. De schuimcellen werden in het algemeen aangetroffen in kleine groepjes of strengen bijeen, soms radiaal gerangschikt.

Sanerkin (1963) vermeldt verder, dat deze groepjes schuimcellen altijd door een membraantje worden omringd, dat zich scherp aftekent bij een reticulinekleuring. Hij meent, dat dit membraantje niet te onder-

scheiden is van de basaalmembraan van de in de nabijheid gelegen tubuli. Binnen het membraantje, de schuimcellen omzomend, werden geen reticulinevezels gezien, zodat de cellen onderling niet gescheiden zijn door reticuline. Ook tubuluscellen zijn niet onderling gescheiden door reticuline, aldus Sanerkin.

Deze schrijver vermeldt verder, dat de meeste groepjes schuimcellen van dezelfde grootte-orde zijn, als die van de proximale tubuli. Soms wordt bij het vervaardigen van seriecoupes, de overgang van een streng schuimcellen in herkenbare tubuluscellen, met een lipide-achtige substantie beladen, gezien, beide gelegen binnen dezelfde reticulum-membraan. Doorgaans vertonen de strengen of groepjes schuimcellen geen lumen in het centrum. Een enkele maal nam hij wél een lumen waar, veelal in overgangsgebieden.

Sanerkin (1963) vond soms schuimcellen in de fibreuze nierkapsel, onmiddellijk gelegen bovend de schors. Hij veronderstelt, dat deze cellen tubulaire schuimcellen zijn. Deze zouden afkomstig zijn van oppervlakkig gelegen tubuli, achtergebleven in subcapsulaire littekens, die naderhand worden opgenomen in het fibreuze weefsel van het kapsel.

Sanerkin (1963) concludeert uit deze bovenstaande gegevens, dat de schuimcellen een tubulaire oorsprong hebben, doch hij acht toch ook een histiocyttaire oorsprong van schuimcellen niet uitgesloten. Ook Balogh en Gloor (1965) veronderstellen, dat de schuimcellen bij hereditaire nefritis (Alport) van tubulaire origine zijn.

Castleman (1957), de patholoog-anatoom vande 'caserecords' in 'The New England Journal of Medicine' meent, dat schuimcellen een histiocyttaire oorsprong hebben. Ook de redactie van de J.A.M.A. (1962) meent, dat deze cellen van origine histiocytair zijn.

Schuimcellen worden niet alleen bij glomerulonefritis en pyelonefritis waargenomen, doch ook in nieren van patiënten met diabetes mellitus, levercirrhose, lipoidnefrose, adenocarcinoom van de nier en angiokeratoma corporis diffusum (ziekte van Fabry-Ruiter-Pompen-Wijers). (Editorial J.A.M.A. 1962). Buiten de nieren worden zij onder meer gezien bij atheromata van bloedvaten, lipoid-pneumonie, silicosis, xanthomatosis en in de bijnierschors.

Slechts eenmaal vonden wij vermelding van elektronen-microscopisch onderzoek verricht op nierweefsel, afkomstig van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) (Rome e.a. 1965). In een zeer korte mededeling vermelden deze auteurs, dat de tubulaire en glomerulaire basaalmembraan bij hereditaire nefritis (Alport) in een vroeg stadium reeds verwikkeld raken in het ziekteproces. Ook wordt interstitiële fibrose reeds in een vroeg stadium waargenomen, hetgeen volgens deze onderzoekers

suggestief is voor een ziekte van de grondsubstantie. Meer gegevens worden in deze publikatie niet verstrekt.

## 2 OREN

Omtrent de histologie van het gehoor-orgaan van lijders aan hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) zijn slechts zeer weinig gegevens bekend.

Perkoff e.a. (1958) vermelden, dat bij één van hun patiënten een postmortaal onderzoek van het gehoor-orgaan werd verricht.

Bij dit onderzoek werd een geringe hyperostosis aan de punt van de cochlea gevonden; andere afwijkingen werden niet waargenomen, met name werden er geen schuimcellen aangetroffen in het binnenoor.

Goldbloom (1957) vermeldt, dat bij één zijner patiënten géén afwijkingen werden gevonden in de dorsale en ventrale nucleï cochleares en in de daarbij behorende zenuwbanen. Het gehoorcentrum in de hersenschors, noch het gehoororgaan werden onderzocht.

Gregg (1963) vermeldt de ziektegeschiedenis van een 18-jarige jongen met een reeds vele jaren bestaande chronische nefritis, cataracta polaris anterior en een dubbelzijdige perceptieve slechthorendheid. De familie-anamnese was, wat betreft hereditaire nefritis negatief. Bij obductie werd een chronische glomerulonefritis gevonden. Het binnenoor vertoonde degeneratie van de stria vascularis en de haarcellen, speciaal in de basale windingen van de cochlea. De ganglioncellen vertoonden geen tekenen van degeneratie. De basale membraan, de membraan van Reissner en de andere structuren van cochlea en labyrint vertoonden geen afwijkingen.

Alhoewel het geenszins bewezen is, dat de patiënt van Gregg (1963) leedaan hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), doet de samenhang van deze symptomen de diagnose toch wel sterk vermoeden, reden waarom het ons verantwoord leek deze pathologisch-anatomische gegevens van het binnenoor te vermelden.

Meer histologische gegevens vonden wij in de literatuur niet vermeld.

## 3 OGEN

Omtrent de histologie van de oogafwijkingen, die incidenteel worden gezien bij patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid, is niets met zekerheid bekend.

De enige histologische waarneming, ons bekend, is beschreven door Gregg (1963). Wij vermeldden deze reeds op blz.24.



## HOOFDSTUK IV

### DE ERFELIJKHEID

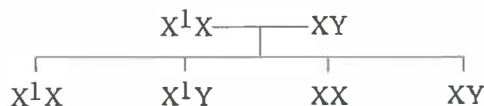
Voor de bestudering van het verloop van de erfelijkheid van hereditaire nefritis (Alport) is men aangewezen op stamboomonderzoek.

Een groot bezwaar van stamboomonderzoek is, dat vrijwel nimmer omtrent alle familieleden uit één familie de gegevens bekend zijn.

Er zijn slechts enkele grote families met een groot aantal zieke familieleden bekend. De grootste is wel de familie beschreven door Perkoff e.a. (1951, 1958). Deze familie, die zeer uitvoerig is onderzocht, telde 202 leden, waarvan er 90 leden aan hereditaire nefritis, of dragers ('carriers') van het pathologische gen waren, zonder dat zij klinische kenmerken vertoonden van de ziekte.

Volgens de auteurs wijzen deze getallen op dominante overerving van het afwijkende gen. Perkoff e.a. veronderstellen voorts, dat het pathologische gen, dat verantwoordelijk is voor hereditaire nefritis, gebonden is aan het X-chromosoom.

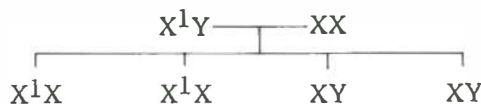
Ter verduidelijking zij hier meegedeeld, dat dit betekent, dat zieke moeders de afwijking gemiddeld overdragen op 50% van haar dochters en op 50% van haar zonen (zie figuur 4).



*Figuur 4*

*X¹ stelt het X chromosoom voor, waarop het afwijkende gen is gelegen.*

Zieke vaders daarentegen, geven de afwijking aan al hun dochters, doch niet aan hun zonen door (zie figuur 5).



*Figuur 5*

*X¹ stelt het X chromosoom voor, waarop het afwijkende gen is gelegen.*

Het vaststellen van X-chromosoom gebonden dominante erfelijkheid geschiedt dus in de praktijk aan de hand van het nageslacht van zieke mannen.

In de familie, beschreven door Perkoff e.a. (1951, 1958) kregen twaalf zieke mannen nageslacht. Deze mannen hadden de ziekte geërfd van hun moeder. Hun nakomelingen waren 22 zonen en 33 dochters. De verdeling van deze nakomelingen was als volgt:

T a b e l   III  
Nageslacht van zieke vaders uit de familie van Perkoff,  
die de ziekte van hun moeder hadden geërfd

Zonen			Dochters		
ziek	normaal	onbekend	ziek	normaal	onbekend
2	18	2	24	5	4

De twee zieke zonen en vijf gezonde dochters uit het nageslacht van zieke vaders, in tabel III vermeld, passen niet in het kader van de X-chromosoom gebonden erfelijkheid; immers deze vaders behoren geen zieke zonen en geen gezonde dochters te krijgen (zie boven).

Het is niet uit te sluiten, dat de vijf gezonde dochters 'carriers' zijn (zie boven). Vier van de vijf gezonde dochters waren tijdens het onderzoek van Perkoff e.a. (1958) nog niet gehuwd. De vijfde was 39 jaar, gehuwd en had twee zonen, die bij herhaald onderzoek geen afwijkingen vertoonden.

Ook al zouden de vijf gezonde dochters allen 'carriers' blijken te zijn, dan nog zijn de twee zieke zonen uit tabel III niet verklaard.

Perkoff e.a. veronderstellen nu, dat door de 'crossing-over' van de homologe delen van het X- en Y-chromosoom het pathologische gen terecht komt op het Y-chromosoom. Zij gaan er hierbij van uit, dat het pathologische gen gelegen is op de homologe delen van het X- en Y-chromosoom. Op deze wijze willen zij dus de aanwezigheid van de zieke zonen, voortgekomen uit zieke vaders, verklaren.

Deze wijze van overerving wordt genoemd: partiëel geslachtsgebonden erfelijkheid. Voorwaarden hiervoor zijn:

1. Mannen, die het pathologische gen van hun moeder erven, geven dit bij voorkeur door aan hun dochters en slechts bij uitzondering aan hun zonen.
2. Mannen, die het pathologische gen van hun vader erven, geven dit bij

voorkeur door aan hun zonen, en slechts bij uitzondering aan hun dochters.

Uittabel III blijkt, dataan de eerste voorwaarde voor partieel gebonden erfelijkheid is voldaan in de familie van Perkoff e.a. Aan de tweede voorwaarde is (nog) niet voldaan, omdat de enige twee zonen in deze familie, die het pathologische gen van hun vader erfden nog niet gehuwd waren tijdens het onderzoek van Perkoff e.a. (1958).

Graham (1959), tegenstander van de theorie over partiële geslachtsgebonden erfelijkheid, onderwerpt de door Perkoff e.a. (1951, 1958) beschreven familie ook aan een erfelijkheidsanalyse en komt, op grond hiervan, tot een geheel andere uitspraak over de erfelijkheid van hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport), dan Perkoff e.a.

Graham (1959) begint met te wijzen op de opmerkelijke verhouding tussen de geslachten van zieke en niet-zieke nakomelingen van zieke vaders en zieke moeders uit de familie van Perkoff e.a. (zie tabel IV).

T a b e l   I V  
Zieke mannen en zieke vrouwen met hun nageslacht  
uit de familie beschreven door Perkoff e.a.

Zieke mannen				Zonen			Dochters			Zieke vrouwen				Zonen			Dochters		
Totaal	Slechthorend	Vader	Carrier	Ziek	Gezond	Onbekend	Ziek	Gezond	Onbekend	Totaal	Slechthorend	Moeder	Carrier	Ziek	Gezond	Onbekend	Ziek	Gezond	Onbekend
23	20	11	1	2	18	2	24	5	4	51	1	11	15	24	25	12	41	33	10

Vervolgens analyseert hij de door Perkoff e.a. beschreven familie, maar hij maakt hier gebruik van andere diagnostische criteria, dan de oorspronkelijke onderzoekers. Bovendien rekent hij enkele slechthorende patiënten mee, van wie door Perkoff duidelijk is vermeld, dat deze slechthorendheid werd veroorzaakt door otosclerose.

Verder analyseerde hij uitsluitend de vierde generatie, terwijl Perkoff e.a. de gehele familie in hun erfelijkheidsbeschouwing opnamen.

De getallen van Graham en Perkoff e.a. waren dus onderling niet vergelijkbaar. Perkoff e.a. (1960) wijzen in hun repliek op bovenstaande verschillen; in zijn dupliek neemt Graham (1960) de criteria van Perkoff e.a. (1951, 1958) over en analyseert nogmaals de - nu gehele - stamboom.

Het viel Graham nu op, dat uit de zieke moeders (26) 24 zieke en 37 normale zonen geboren waren. Hij rekende, evenals Perkoff, de 'onbekenden' tot de groep der gezonden (zie beneden). Graham acht toeval als oorzaak van dit tekort aan zieke zonen onwaarschijnlijk ( $\chi^2=2,8$ ;  $0,10 > p > 0,05$ ). Perkoff daarentegen meent, dat deze getallen wel door het toeval kunnen worden verklaard.

Als tweede bijzonderheid was het Graham opgevallen, dat de zieke vaders (12) twee zieke en 18 normale zonen voortbrachten. Graham ziet dit als een tekort aan zieke zonen van zieke vaders. Perkoff e.a. daarentegen zien hierin juist een overmaat aan gezonde zonen (als steun voor hun veronderstelling van partieel geslachtsgebonden erfelijkheid).

Als derde bijzonderheid merkte Graham op, dat er een groot tekort bestaat aan gezonde dochters, voortgekomen uit zieke vaders (12), nl. vijfgezonde dochters tegen 24 zieke dochters. Perkoff e.a. zien dit weer als een uiting van de partiële geslachtsgebonden erfelijkheid.

De partiële geslachtsgebonden erfelijkheid verwerpend als mogelijkheid voor de overerving van hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport), veronderstelt Graham, dat hereditaire nefritis wordt overgeërfd door een autosomaal gebonden, door het geslacht beïnvloed, dominant gen. Dit geschiedt in veel ernstiger mate bij de man dan bij de vrouw; de beïnvloeding van het geslacht is niet absoluut, omdat ook vrouwen met het pathologische gen afwijkingen vertonen (in het algemeen geringer dan de man). Het gen zou autosomaal dominant zijn, met onvolledige penetrantie en een pleiotroop effect. Aldus Graham (1959).

Shaw en Glover beschreven in 1961 ook een vrij grote familie met hereditaire nefritis en slechthorendheid (Alport). Het totale aantal familieleden bedroeg 98, waarvan er volgens de schrijvers 38 leden aan hereditaire nefritis (Alport).

De overerving van de hereditaire nefritis gaf in deze familie geen aanleiding partiële geslachtsgebonden erfelijkheid te overwegen. Ook waren er geen aanwijzingen voor compleet geslachtsgebonden erfelijkheid.

Volgens de auteurs bestond er ook in deze familie een opvallende verhouding tussen de geslachten van zieke en niet zieke nakomelingen van zieke ouders. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door het nageslacht

van zieke moeders (zie tabel V).

T a b e l   V  
Zieke mannen en zieke vrouwen met hun nageslacht  
uit een familie lijdende aan hereditaire nefritis  
met perceptieve slechthorendheid (Alport),  
beschreven door Shaw en Glover (1961)

Zieke mannen				Zonen			Dochters			Zieke vrouwen				Zonen			Dochters		
Totaal	Slechthorend	Vader	Carrier	Ziek	Gezond	Onbekend	Ziek	Gezond	Onbekend	Totaal	Slechthorend	Moeder	Carrier	Ziek	Gezond	Onbekend	Ziek	Gezond	Onbekend
10	5	0	2	2	3	0	1	3	0	22	?	8	4	10	11	4	25	16	4

Shaw en Glover voegden nu de nakomelingen van zieke vrouwen uit de door hen beschreven familie, en de door Perkoff e.a. (1958) beschreven familie bijeen (zie tabel VI).

T a b e l   VI  
Nageslacht van zieke vrouwen uit de families  
beschreven door Perkoff e.a. (1958) en Shaw en Glover (1961)

	Zonen			Dochters		
	ziek	gezond	on-bekend	ziek	gezond	on-bekend
Familie beschreven door Perkoff e.a. (1958)	24	25	12	41	33	10
Familie beschreven door Shaw en Glover (1961)	10	11	4	25	16	4
Samen	34	36	16	66	49	14

Uit tabel VI berekenden zij nu, dat, na samenvoeging van deze getallen, het aantal zieke dochters van zieke moeders significant groter is dan het aantal gezonde dochters van zieke moeders.

Wij menen tegen deze berekening enige bedenkingen te moeten aanvoeren. In Hoofdstuk VII (pag.112 e.v.) zal dit nader worden toegelicht.

Op grond van hun berekening, en op de door Graham (1959) vastgestelde afwijkende verdeling van de geslachten in de door Perkoff e.a. (1958) beschreven familie veronderstellen Shaw en Glover nu, dat het chromosoom, waarop het pathologische gen gelegen is, tijdens de reductiedeling bij de vrouw op onbekende wijze bij voorkeur terecht komt in de oöcyt, en niet in het pool-lichaampje, hetgeen dus tot gevolg zal hebben, dat er een overmaat aan zieke zonen en zieke dochters geboren zal worden uit zieke moeders.

Deze suppositie moet dus de 'significante' overmaat aan zieke dochters, geboren uit zieke moeders, verklaren, die er volgens de berekeningen van Shaw en Glover zou bestaan in de twee boven vermelde families.

In deze twee families bestaat echter geen overmaat aan zieke zonen, geboren uit zieke moeders, hetgeen toch, volgens bovenstaande suppositie, te verwachten was.

Graham (1959) veronderstelt een grotere (inta-uteriene) mortaliteit van de zieke mannelijke nakomelingen.

Shaw en Glover (1959) verklaren het tekort aan zieke mannelijke nakomelingen en de overmaat aan zieke vrouwelijke nakomelingen van zieke vaders, wat dus gezien wordt in de door Perkoff c.s. (1958) beschreven familie, door aan te nemen, dat bij de man het chromosoom, waarop het pathologische gen gelegen is, tijdens de reductiedeling, bij voorkeur terecht komt in de spermatozo met het X-chromosoom.

Voor zover ons bekend is, is deze wijze van overerving bij de mens nooit beschreven. Sandler en Novitski (1957) suggereren voor deze wijze van overerving de naam 'Meiotic drive'.

Cohen e.a. (1961) vermelden, dat 'meiotic drive' is beschreven bij *Drosophila Melanogaster*, bij de mot *Talaeporia*, en bij de zwam *Bombardia lunata*.

Cohen en Cassady (1961) en Cassady en Cohen (1965) onderzochten vijf families met hereditaire nefritis en slechthorendheid (Alport). In totaal onderzochten zij 476 personen, waarvan er volgens de onderzoekers 226 leden aan hereditaire nefritis met of zonder slechthorendheid, 65 waarschijnlijk leden aan hereditaire nefritis, terwijl de overigen gezond waren.

Bij het lezen van deze publikaties viel het ons op, dat deze onderzoekers vrijlichte criteria hanteerden om de diagnose hereditaire nefritis (Alport) te stellen.

Immers, wanneer het urinesediment van een familielid meer dan drie erythrocyten en/of vijf leukocyten per gezichtsveld bevatte, dan reeds werd hij tot de groep van patiënten gerekend. Dit onderzoek werd slechts eenmaal, en thuis verricht.

Het is dus begrijpelijk, dat deze onderzoekers dergelijke grote aantallen 'patiënten' vonden. Ons lijkt het echter niet verantwoord om op deze geringe afwijkingen de diagnose hereditaire nefritis (Alport) te stellen. Bij hun erfelijkheids-analyse rekenden deze onderzoekers de personen met dubieuze sedimentsafwijkingen ook nog tot de 'werkelijke' lijders aan hereditaire nefritis. Wij menen op grond hiervan de onderzoekingen van Cohen e.a. (1961) en Cassady e.a. (1965) als onbetrouwbaar terzijde te moeten leggen.

Mulrow (1963) meent steun aan de hypothese van Shaw en Glover te kunnen geven door de getallen van de stamboom van Cohen e.a. (1961), Perkoff e.a. (1958), Shaw en Glover (1961) én die van de door hem bestudeerde familie bijeen te voegen.

Ook Fuhrmann (1963) past een dergelijke berekening toe. Hij telde de gegevens van een aantal kleine stambomen op; bij deze berekening valt op, dat het aantal zieke nakomelingen, zowel van het mannelijke als van het vrouwelijke geslacht, van zieke moeders groter is dan de gezonde nakomelingen van zieke moeders.

Perkoff vermeldt in 1960 en 1963, dat hij bij een tweede door hem onderzochte familie, waarin frequent hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) voorkwam, geen aanwijzingen heeft kunnen vinden voor (partieel) geslachtsgebonden erfelijkheid. Bij deze tweede familie leek het pathologische gen dominant en autosomaal gebonden te zijn.

Alle overige stambomen welke in de literatuur werden beschreven, zijn veelal te klein om aanwijzingen te geven over de wijze van overerving. In alle families valt het tekort aan zieke vaders op, en dus ook aan nageslacht van zieke vaders. Dit wordt veroorzaakt door het veelal op jonge leeftijd overlijden van mannelijke lijders.

Peters (1964) veronderstelt, op grond van zijn bevindingen, een geslachtsgebonden overerving. Ook Reyersbach en Butler (1954) veronderstellen dit, op grond van hun bevindingen bij twee families.

Hamburger e.a. (1956) en Naffah (1956) menen ook, dat het pathologische gen gelokaliseerd is op het X-chromosoom. Het verschil in het beloop van de ziekte tussen mannen en vrouwen willen zij verklaren met

behulp van een 'modificerend gen' op het tweede X-chromosoom bij de vrouw.

Wat betreft de overerving van de perceptieve slechthorendheid, die frequent optreedt bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport), bestaan ook enige divergerende opvattingen.

Perkoff e.a. (1958) achten het niet uitgesloten, dat er een afzonderlijk pathologisch gen voor de slechthorendheid bestaat. Zij veronderstellen dit, door er op te wijzen, dat de slechthorendheid voornamelijk wordt gezien bij mannelijke lijders, maar ook wel bij familieleden zonder nefritis-verschijnselen.

Toch menen deze onderzoekers, dat de perceptieve slechthorendheid en de nefritis op één of andere wijze met elkaar in relatie staan.

Van Buchem e.a. (1965) menen een duidelijk onderscheid te moeten maken tussen de overerving van de slechthorendheid en de nier-afwijkingen.

Hamburger e.a. (1956) en Naffah (1956) veronderstellen ook twee afzonderlijke pathologische genen voor nierafwijkingen en slechthorendheid.

Graham (1959) is van mening, dat slechthorendheid te frequent gezien wordt in combinatie met nierafwijkingen om aan te nemen, dat beide afwijkingen door twee afzonderlijke genen zouden worden veroorzaakt. Hij meent dan ook, dat beide afwijkingen uitingen zijn van één pleiotroop gen.

Ook anderen (Hooft e.a. 1963, Fuhrmann 1963, Mulrow 1963, Shaw en Glover 1961) veronderstellen dit.

Gagnon (1963) vermeldt in een voorlopige mededeling, dat hij bij een aantal patiënten met hereditaire nefritis (Alport), waarvan de klinische bijzonderheden slechts kort worden vermeld, met behulp van cytogenetisch onderzoek, twee soorten cellen vond. De grote meerderheid (81%) vertoonde normale karyotypen, een minderheid (15%) bevatte 47 chromosomen. De overige 4% bevatten minder chromosomen, doch dit werd door de onderzoeker geweten aan technische fouten.

Gagnon (1963) meent, dat dit mozaïek in verband moet worden gebracht met hereditaire nefritis (Alport). Gezonde familieleden vertoonden deze afwijking niet.

Mulrow (1963), Ohlsson (1963) en Hooft (1963) verrichtten bij een aantal patiënten met hereditaire nefritis (Alport) eveneens chromosomen-onderzoek. Zij vonden hierbij geen afwijkingen.



## HOOFDSTUK V

### PATHOGENESE

Omtrent de pathogenese van hereditaire nefritis (Alport) is niets met zekerheid bekend.

Een aantal onderzoekers suggereren een samenhang tussen hereditaire nefritis (Alport) en infectie, in het bijzonder infectie met streptococcen.

Alport (1927) kweekte streptococcen uit de faeces van 3 patiënten, lijdende aan hereditaire nefritis (Alport). Deze bacteriën spoot hij in bijkonijnen. Bij één konijn ontstonden verschijnselen van acute nefritis. De overige proefdieren vertoonden geen afwijkingen.

Robin en Gardner (1957) kweekten bij zes van hun patiënten beta-haemolytische streptococcen - groep A type 12 - uit de nasofarynx.

Ook Mulrow (1963) beschrijft een patiënt uit een familie met hereditaire nefritis (Alport), die verschijnselen van acute nefritis ontwikkelde na een infectie met beta-haemolytische streptococcen - groep A type 12.

Deze patiënten werden door bovengenoemde onderzoekers tot lijders aan hereditaire nefritis (Alport) gerekend.

Chappell en Kelsey (1960) vonden bij twee patiënten een matig verhoogde antistreptolysine-titer.

Een aantal onderzoekers (Kopelman 1964, Fuhrmann 1963, Efron 1965 en 1966, Schafer 1962, Scriver 1962) zoeken verband tussen een stoornis in de stofwisseling van proline en hereditaire nefritis (Alport). Een en ander werd reeds besproken in hoofdstuk I.

Peters (1964) acht het niet onmogelijk, dat het verantwoordelijke gen via een auto-immuun-reactie tot uiting komt. Hij baseert deze uitspraak op het feit, dat hij, en ook andere onderzoekers, bij een aantal patiënten een verhoogde alfa-2-globuline-fractie in het eiwitspectrum vond.

Van Buchem en Beetstra (1965) veronderstellen, op grond van hun anatomische bevindingen, verkregen met behulp van micro-dissectie-techniek een anatomische ontwikkelingsstoornis van de nieren. Zij vonden, dat de verzamelbuisjes in de nieren een abnormaal verloop hadden. Bovendien vertoonden deze buisjes divertikeltjes en een te gering aantal vertakkingen. Ook de proximale tubuli vertoonden afwijkingen. Deze

onderzoekers vestigen tevens de aandacht op het feit, dat door hen kleine aantallen glomeruli werden gevonden.

De abnormale aanleg zou volgens hen na verloop van jaren leiden tot 'excessieve orgaan-vermoeidheid' met degeneratie van nefronen, waardoor het klinische beloop kan worden verklaard.

Zij vestigen ook nog de aandacht op het feit, dat dysplastische nieren mogelijk meer gevoelig zijn voor infectie, hetgeen dan een verklaring is voor het frequent vinden van pyelonefritis bij patiënten, die overleden tengevolge van hereditaire nefritis (Alport).

Goldbloom en medewerkers (1957) veronderstellen aangeboren anomalieën van bloed- en lymfevaten, waardoor bacteriële invasie van de nieren zou worden vergemakkelijkt.

Perkoff e.a. (1958) deden onderzoekingen in deze richting. Zij gingen na, of er aanwijzingen bestonden voor abnormaal verlopende lymfevaten tussen darmkanaal en nieren. Zij trachtten dit aan te tonen aan de hand van de uitscheiding van J131 in de urine, na orale toediening. Zij onderzochten dit bij een aantal patiënten met hereditaire nefritis (Alport), bij een aantal normale proefpersonen en bij één patiënt met chylurie.

De uitscheiding van het toegediende J131 vertoonde bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport) geen verschil met de uitscheiding bij normale proefpersonen.

De patiënt met chylurie vertoonde daarentegen een zeer grote uitscheiding in de eerste twee uren, hetgeen een duidelijk contrast vormde met de uitscheiding van J131 bij de overige proefpersonen.

Met deze proefnemingen konden dus abnormaal verlopende lymfevaten tussen darm en nier niet waarschijnlijk worden gemaakt.

Het frequent aantreffen van schuimcellen in nieren van patiënten met hereditaire nefritis doet Perkoff (1951, 1958) ook nog een stoornis in de vetstofwisseling veronderstellen, die tot ophoping van met vet beladen makrofagen in de nieren aanleiding geeft.

Ook zouden deze schuimcellen een lokale weefselreactie kunnen zijn op één of andere specifieke stofwisselingsstoornis (Perkoff).

Meer suggesties omtrent de pathogenese van hereditaire nefritis (Alport) vonden wij in de literatuur niet vermeld.

## HOOFDSTUK VI

### EIGEN WAARNEMINGEN

#### 1 INLEIDING

In de periode van 1951 tot 1965 werden elf patiënten uit vijf verschillende families opgenomen in de Interne Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen wegens hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport).

Bovendien werden nog drie patiënten met hereditaire nefritis poliklinisch geobserveerd.

De familieleden van deze patiënten werden door ons, voorzover mogelijk, onderzocht. Wij verzochten de familieleden schriftelijk zich aan een onderzoek te onderwerpen. Velen van hen gaven hieraan gehoor. Dit onderzoek bestond uit: lichamelijk onderzoek, urine-onderzoek, bloed-onderzoek (ureum, creatinine, cholesterol) en audiologisch onderzoek.

Het onderzoek werd verricht in de polikliniek van de interne kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Slechts enkele familieleden werden thuis onderzocht. Van een klein aantal familieleden, die elders in een ziekenhuis overleden of behandeld waren, ontvingen wij gegevens van collega's.

Door middel van het onderzoek der verschillende families werden vier nieuwe patiënten met nefritis-verschijnselen opgespoord. De gegevens van de verschillende families worden vermeld in de afbeeldingen van de stambomen. De families worden alle apart besproken.

#### 2 FAMILIE DE B.

Allereerst volgen hier de ziektegeschiedenissen:

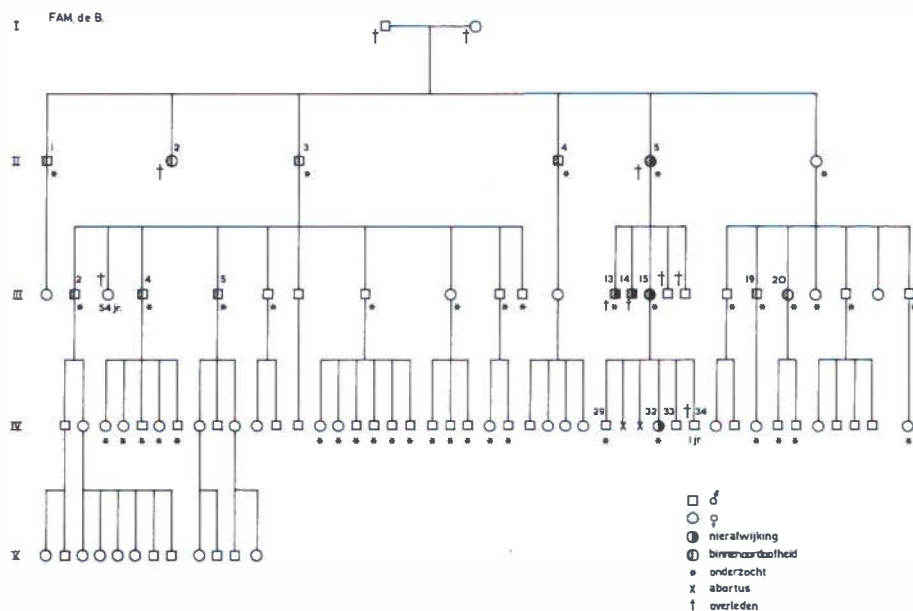
J.P., geboren 26-8-1934, statusnummer 51036, stamboomnummer III.13

In de zomer van 1945, toen 11 jaar oud, produceerde patiënt plotseling donker-rode urine. Hij zou tevoren niet ziek zijn geweest, met name zou hij geen keelontsteking hebben gehad. Hij had toen ook een wat opgezet gelaat, doch voelde zich overigens niet ziek. Na enkele dagen was de urine weer normaal van kleur, en was

ook het gelaat niet meer opgezet. Op advies van zijn huisarts hield patiënt thuis enkele weken bedrust.

Van de voorgeschiedenis is ons verderniets bekend, met name weten wij niet, of patiënt reeds op jongere leeftijd bloederige urine heeft geproduceerd. Op verzoek van de huisarts werd patiënt in het voorjaar van 1946 opgenomen in de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd destijds: Prof. Dr. J. v. Lookeren Campagne) (1e opname). Bij opname werd een niet-zieke jongen gezien, met een wat pafferig gelaat. Het lichamelijk onderzoek leverde, behalve licht praetibiaal en sacraal oedeem en licht ontstoken tonsillen, geen afwijkingen op. Bloeddruk 130-80 mm Hg. Laboratorium-gegevens: Haemoglobinegehalte 90%, erythrocyten 4.500.000 per  $\text{mm}^3$ , leukocyten 6500 per  $\text{mm}^3$ , met een normale differentiatie, bloedbezinkingssnelheid (Westergren) 10-28 mm. Ureumgehalte serum 67 mg%, later 45 mg%. Ureum-klaring 23%. Fenol-rood-uitscheiding na twee uur: 65%. Keeluitstrijk: stafylococcus aureus. Urine albumine +++, sediment zeer veel erythrocyten per gezichtsveld, en enkele korrelcilindfers. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: 2 gram.

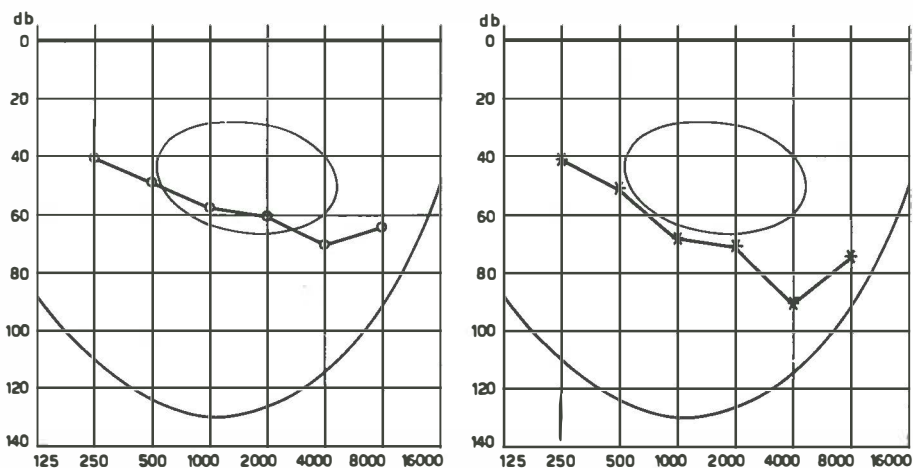
Hij werd behandeld met een eiwitrijk, zoutarm dieet en sulfadiazine, gedurende langeretijd. In 1946 werd tevens een tonsilectomie verricht. Na ontslag uit de kinderkliniek was hij geheel klachtenvrij. De huisarts heeft, na ontslag, enkele malen de urine gecontroleerd. Deze bevatte steeds erythrocyten. In september 1950 produceerde patiënt plotseling weer donkerrode urine. Tevens ontstond er wederom gedurende enigedagen wat oedeem rond de oogleden. Na enige dagen waren alle symptomen weer verdwenen. In november 1950 produceerde patiënt, in aansluiting aan 'griep', wederom rood gekleurde urine.



*Figuur 6*  
*Stamboom van de Familie de B.*

In januari 1951 werd hij gedurende enige tijd ter observatie opgenomen in de interne kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. (2e opname). Bij opname maakte patiënt geen zieke indruk; het gelaat was wat pafferig, de keel was niet ontstoken, het gebit was slecht onderhouden. Het overige onderzoek leverde, behalve gering oedeem rond de enkels, geen afwijkingen op. Bloeddruk 145-95 mm Hg. Laboratoriumgegevens: Haemoglobine-gehalte 11,1 gr%. Erythrocyten 4.900.000 per mm<sup>3</sup>. Leukocyten 7800 per mm<sup>3</sup>, met een normale differentiatie. Bloedbezinkingssnelheid 27-49 mm. Ureum 36,5 mg%. Ureumklaring 55%. Fenol-rood-uitscheiding na twee uur: 55%. Cholesterolgehalte 288 mg%. Totale eiwitgehalte van het serum 5,84 gram%, albumine 3,63 gram%, globuline 2,21 gram%. Urine: albumine ++, sediment: veel erythrocyten en enkele leukocyten per gezichtsveld; tevens enkele korrel- en erythrocyten-cylinders, Esbach 1,7‰. Concentratieproef: s.g.1017. Verdunningsproef: s.g.1001. Urinekweek: steriel. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Intraveneus pyelogram: de linker nier vertoont een duidelijk hobbelig oppervlak in het middengebied. De lengte van beide nieren kan niet worden gemeten; de calices, ureteren en blaas worden normaal afgebeeld. Hij werd ontslagen met een zoutarm en eiwitarm dieet. Hij was na ontslag geheel klachtenvrij tot omstreeks september 1955. Hij ging toen klagen over moeheid en geringe eetlust. Na inspanning was hij snel kortademig. Er waren geen oedemen. Af en toe was hij misselijk, hetgeen gepaard ging met braken. Soms ook ontstond er een neusbloeding.

In februari 1956 werd hij voor de derde maal opgenomen. Bij opname viel het op, dat hij wat slechthorend was. Desgevraagd deelde hij mede, dat hij sinds zijn vijftiende jaar last had van langzaam toenemende slechthorendheid. Hij maakte bij opname geen ernstig zieke indruk. De slijmvliezen waren bleek, de tong was licht beslagen. Het hart was percutoir vergroot naar links, tot twee vingerbreedten buiten de medio-claviculairlijn. De harttonen waren zuiver. Er bestonden geen oedemen. Bloeddruk 175-115 mm Hg. De fundus oculi was beiderzijds bleek, doch vertoonde



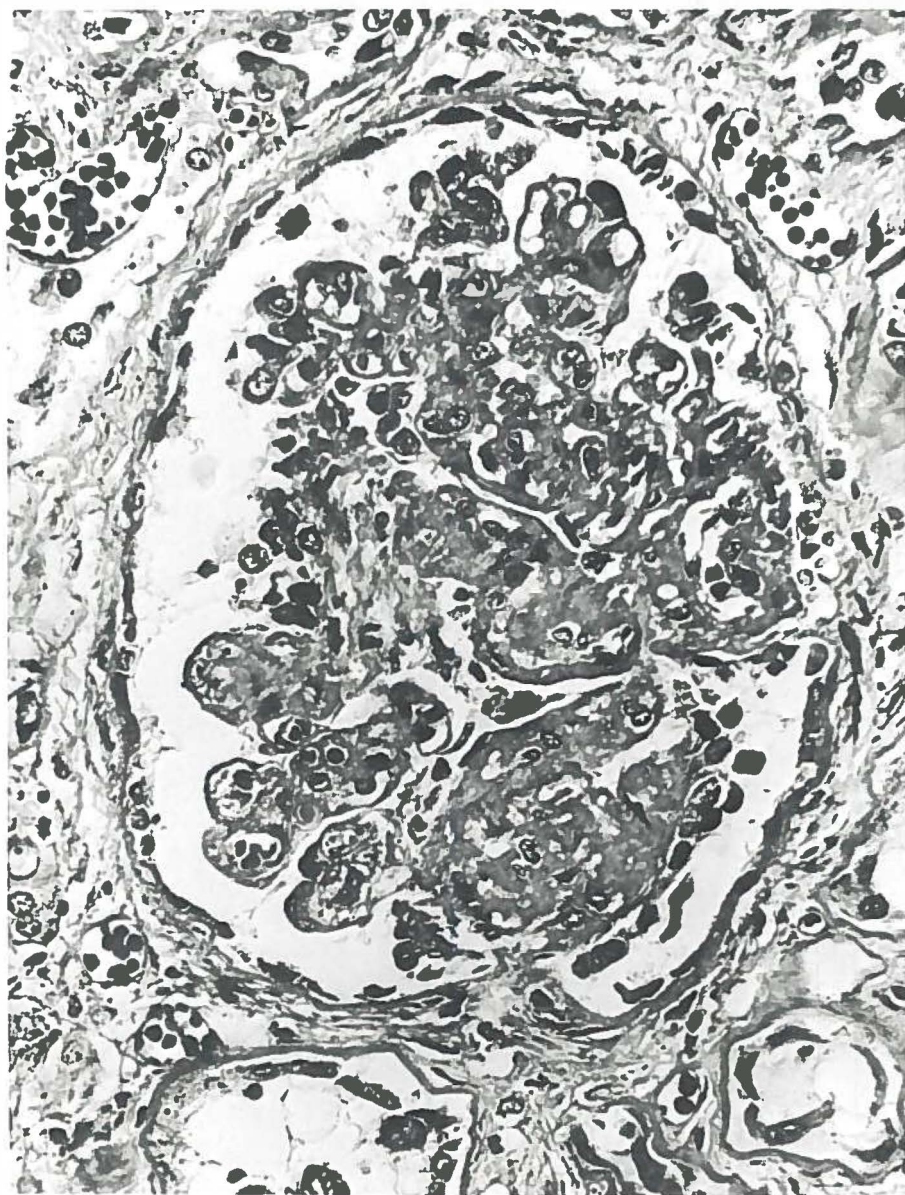
*Figuur 7*  
*Audiogram van J.P. (fam. de B., III.13) op 22-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

overigens geen afwijkingen. Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 52%. Erythrocyten 2.400.000 per mm<sup>3</sup>. Leukocyten 6700 per mm<sup>3</sup>, met een normale differentiatie. Thrombocyten 190.000 per mm<sup>3</sup>. Bloedbezinkingssnelheid 26-58 mm. Ureumgehalte 287 mg%, later 250 mg%. Ureumklaring 8,1%. Natriumgehalte 141,7 m.aeq. per liter. Kaliumgehalte 5,8 m.aeq. per liter. Chloorgehalte 120,3 m.aeq. per liter. Calciumgehalte 6,0 mg%. Totale eiwitgehalte van het serum 6,30 gram%. Papier-elektroforese: albumine 61%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4,9%, alfa<sub>2</sub>-globuline 6,8%, beta-globuline 7,8 gamma-globuline 18,4%. Alkalische fosfatase 16,7 E (King en Armstrong). Urine: albumine +, sediment 3-5 erythrocyten en 4-8 leukocyten per gezichtsveld. Eiwuitscheiding in de urine per 24 uur: 3-5 gram. Thorax-foto: de hartfiguur is iets vergroot, de linker ventrikel is te bol van vorm. Elektrocardiogram: links-hypertrofie met links-belasting. Audiogram: zuivere perceptieve slechthorendheid (zie figuur 7). Het onderzoek van de K.N.O.-arts leverde geen afwijkingen op. Tijdens de opname werd hij behandeld met zoutarm, 30 gram eiwitdieet. Tevens werd een bloedtransfusie gegeven.

Na ontslag bleef hij klagen over moeheid en kortademigheid. Hij werd enige malen poliklinisch gecontroleerd. Wegens het lage haemoglobinegehalte (3,6 gram%) kreeg hij poliklinisch twee kolven bloed toegediend. De toestand ging snel achteruit. In april 1956 werd hij voor de vierde en laatste maal opgenomen. Bij opname maakte hij een ernstig zieke indruk. Hij was sterk anaemisch. De veneuze druk was verhoogd. De tong was bruin beslagen en beide neusgaten waren geobstrueerd door bloedstolsels. Aan het hart werd pericardiaal wrijfgeruis gehoord en een galopritme. Bloeddruk 180-100 mm Hg. De lever was vergroot, er bestonden geen oedemen. Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 4,7 gram%. Erythrocyten 1.600.000 per mm<sup>3</sup>. Natriumgehalte 133,7 m.aeq. per liter; kaliumgehalte 7,35 m.aeq. per liter; chloorgehalte 104,9 m.aeq. per liter; ureum 381 mg%. Urine: albumine ++, sediment: enkele epitheelcellen, doch overigens geen afwijkingen. Tijdens de opname bleek er een oligurie (200-300 ml per 24 uur) en een isostenurie te bestaan (s.g. 1010). Ondanks behandeling met bloedtransfusies, glucose intraveneus en strofantine intraveneus overleed patiënt vier dagen na opname in een uraemisch coma. Het ureumgehalte was opgelopen tot 470 mg%.

Uittreksel uit het obductieverslag (S 12.325): Bij de obductie van deze 22-jarige jongeman werden schrompelnieren gevonden. De nieren wogen gezamenlijk 155 g. Er bestonden tevens een uraemische pericarditis, longoedeem en hypertrofie van de hartspier van de linker ventrikelwand. Microscopisch onderzoek nierweefsel: de glomeruli zijn in het algemeen ernstig beschadigd en hebben een groot formaat; vele zijn dichtgeslibd, hebben kapseladhaesies of tonen proliferatie van endotheliale componenten. Een groot aantal glomeruli toont membraneuze veranderingen (zie figuur 8-10). Tevens zijn er veel hyaliene glomeruli. De tubuli tonen veel atrofie; tussen deze atrofische buisjes liggen nog enkele sterk gedilateerde tubuli. Een aantal tubuluslumina bevat eiwitcilinders. Het interstitium is belangrijk toegenomen, bevat een zeer gering mononucleair infiltraat, maar heeft geen schuimcellen. Er is een aanzienlijke arterio- en arteriolasclerotische vaatwandverdikking. De juxtaglomerulaire apparaten tonen geen bijzonderheden. Diagnose: proliferatieve glomerulonefritis met membraneuze veranderingen.



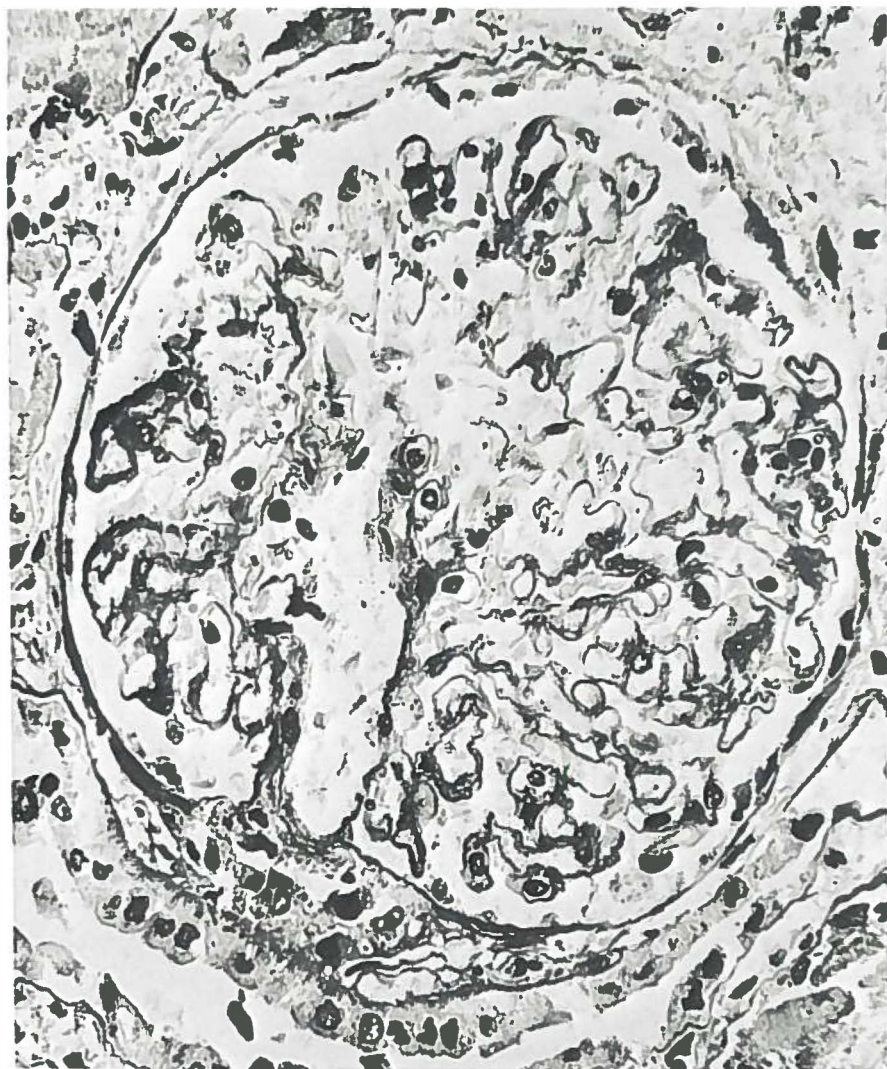


*Figuur 8*  
*Glomerulus uit obductie-preparaat van J.P. (fam. de B., III,13).*  
*Deze glomerulus toont sterke membraneuze veranderingen.*  
*Er bestaat tevens een kapseladhaesie. PAS 500x*



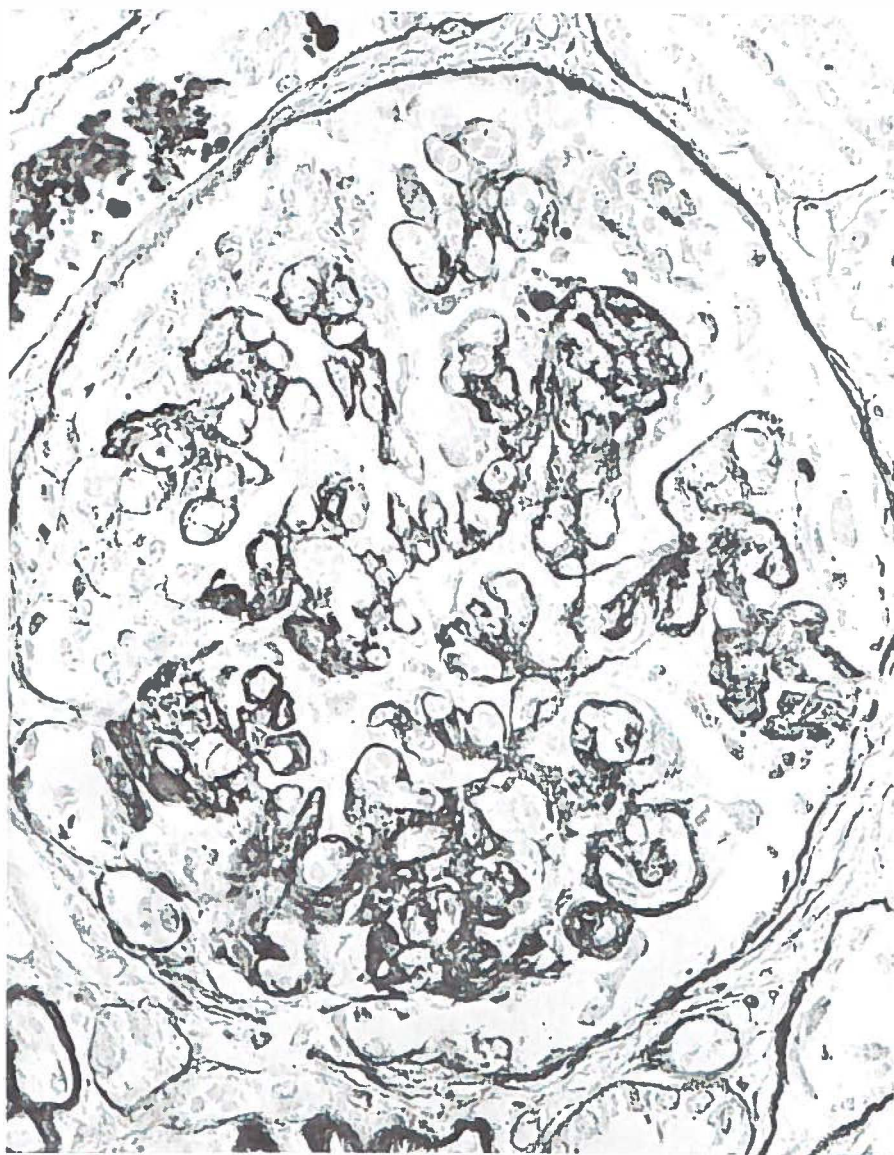
*Figuur 9*  
*Glomerulus uit obductie-preparaat van J.P. (fam. de B., III,13).*  
*Beide glomeruli zijn van groot formaat. Zij tonen een duidelijke toename*  
*van endotheliale componenten. PAS 500x*





*Figuur 10*

*Glomerulus uit obductie-preparaat van J.P. (fam. de B., III.13).  
Beide glomeruli zijn van groot formaat. Zij tonen een duidelijke toename  
van endotheliale componenten. PAS 500x*



*Figuur 11 zie figuur 10*

Epicrise: Een geheel gezonde jongen krijgt op 11-jarige leeftijd plotseling macroscopische haematurie gedurende enige dagen; daarbij is tevens het gelaat enige dagen wat opgezet. Sindsdien werd bij herhaling een microscopische haematurie ontdekt met proteïnurie. De aanvallen van macroscopische haematurie herhalen zich nog enige malen. In de loop van jaren gaande nierfuncties langzamerhand achteruit. Sinds zijn vijftiende levensjaar lijdt hij aan een langzaam progressieve perceptieve slechthorendheid.

Op 22-jarige leeftijd overlijdt hij in uraemisch coma. Bij obductie worden nierafwijkingen gevonden, wijzende op een proliferatieve glomerulonefritis met membraneuze veranderingen.

M.L.de B., geboren 8-4-1892, statusnummer 20353, stamboomnummer II.5

Omstreeks het 65e levensjaar is patiënte gaan klagen over kortademigheid na inspanning. Deze klacht nam langzamerhand toe. Enkele weken voor opname (juni 1961) werd zij bedlegerig, wegens sterke dyspnoe. Tevens kreeg zij enkele weken voor de opname oedeem rond de enkels. De huisarts constateerde een sterke proteïnurie en behandelde haar met een zoutarm dieet en chloorthiazide. Desondanks ging de toestand achteruit; patiënte werd suf, kreeg minder eetlust en braakte af en toe, reden waarom zij werd opgenomen in de interne kliniek. Helaas beschikken wij niet over meer gegevens van patiënte, met name weten wij niet of er vroeger ooit afwijkingen in de urine zijn vastgesteld. Wel is bekend, dat patiënte sinds vele jaren slechthorend was. Het is echter niet duidelijk op welke leeftijd deze klacht is ontstaan. Bij opname werd een zieke, suffe en slechthorende vrouw gezien. De slijmvliezen waren anaemisch, de polstotaal irregulier, de huid was droog en schilferig, de schildklier was niet vergroot. Het hart was percutair niet vergroot. Aan de hartpunt werd een luide systolische soufflé gehoord. Bloeddruk 140-90 mm Hg. Het overige onderzoek leverde, behalve oedeem aan onderarmen en benen geen afwijkingen op.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 6.8 gram%; haematocriet 24%; leukocyten 5800 per  $\text{mm}^3$ , normale verdeling; bloedbezinkingssnelheid 26-43 mm; ureum 435 mg%, later oplopend tot 580 mg%. Creatinine 10.8 mg%; natriumgehalte 129.0 m.aeq. per liter; kaliumgehalte 4.0 m.aeq. per liter; chloorgehalte 96.3 m.aeq/l; calciumgehalte 8.9 mg%; fosfaatgehalte 13.1 mg%; pH (veneusbloed) 7.20. Standaard-bicarbonaat 13.6 m.aeq/l; bicarbonaat 29.9 m.aeq/l; bufferbasen 32.1 m.aeq/l; base-overschot -13.5 m.aeq/l;  $\text{PCO}_2$  19.6 mm Hg; totaal eiwitgehalte van het serum 6.00 gram%, papierelektroforese: albumine 61%,  $\alpha_1$ -globuline 4.2%,  $\alpha_2$ -globuline 12.0%, beta-globuline 12.0%, gamma-globuline 10.8%; cholesterol 175 mg%. Bloedstillingsmechanisme: ongestoord. Leverfunctieproeven: ongestoord. Urine: albumine spoor, sediment 4-6 erythrocyten en 4-6 leukocyten per gezichtsveld. Faeces benzidine: bij herhaling positief. Elektrocardiogram: multiple ventriculaire extra-systolen, doch overigens geen afwijkingen. Thoraxfoto: aan het hart worden geen bijzonderheden opgemerkt. De longtekening is beiderzijds iets toegenomen. Buikoverzichtsfoto: geen steenschaduw. De linker niercontour was geheel normaal. De rechter niercontour was niet te beoordelen.



Zij werd behandeld met parenterale voeding, wegens het braken, en bloedtransfusies ('packed cells'). Er ontwikkelde zich een oligurie. De toestand ging langzamerhand achteruit. Patiënte braakte af en toe wat bloed en produceerde enige malen melaena. Negen dagen na opname overleed patiënte in een uraemisch coma.

Uittreksel uit het obductieverslag (S 15162): Bij de obductie van deze 69-jarige vrouw werden schrompelnieren gevonden. De nieren wogen tezamen 150 gram. Op het oppervlak kwamen gele cystetjes voor (speldeknoop- tot luciferknop groot). Op doorsnede kwamen verschillende punt- en vlekvormige bloedinkjes te voorschijn. Microscopisch onderzoek: de glomeruli zijn ten dele hyalien. Van de overige glomeruli is een klein aantal groter dan normaal, zonder dat duidelijke membraneuze afwijkingen te vinden zijn, slechts een aanwijzing ervoor bestaat bij enkele in de HE-, niet in de PAS-kleuring; ook zijn er enkele grote hyaliene glomeruli. De meeste van de niet-hyaliene glomeruli hebben bij een normaal formaat een rimpelige basale membraan als aanwijzing voor ischaemie. Onder hen zijn er echter met celrijkdom (zonder kapselproliferatie en adhaesies) en dichte axiale gebieden. Er is een duidelijke tubulusatrofie; er zijn vrijwel geen normale tubuli aanwezig. Het interstitium is sterk toegenomen; schuimcellen bevat het niet. Ook zijn er verse kleine infarctjes, vermoedelijk veroorzaakt door terminale circulatiestoornissen. Verder werden bij haar nog gevonden: galstenen en hypertrofie van de hartspier van de linker ventrikelwand. Bij de schedelobductie staat vermeld: het mastoïd is goed gepneumatiseerd. De gehoorbeentjes zijn niet vergroeid en er zijn ook verder geen tekenen van ontsteking aan trommelvlies of trommelholte. Het binnenoor vertoont geen duidelijke afwijkingen (niet nader gespecificeerd).

Conclusie: Of deze schrompelnieren al of niet op een glomerulonefritisch proces berusten is niet gemakkelijk meer uit te maken. Op grond van de aanwezige proliferatieveranderingen, die nog in een aantal glomeruli gevonden worden, wordt toch het meest rekening gehouden met een chronische glomerulonefritis met secundaire arterio- en arteriolasclerose.

Epicrise: Een 69-jarige vrouw overlijdt na een korte opnameperiode in een uraemisch coma. Van de voorgeschiedenis is uitsluitend bekend, dat zij enige jaren in toenemende mate kortademig was. Zij was sinds vele jaren slechthorend. Bij obductie worden schrompelnieren gevonden; het microscopische beeld wijst op een chronische glomerulonefritis met secundaire arterio- en arteriolasclerose.

T.O.P., geboren 5-11-1918, statusnummer 42329, stamboomnummer III.15

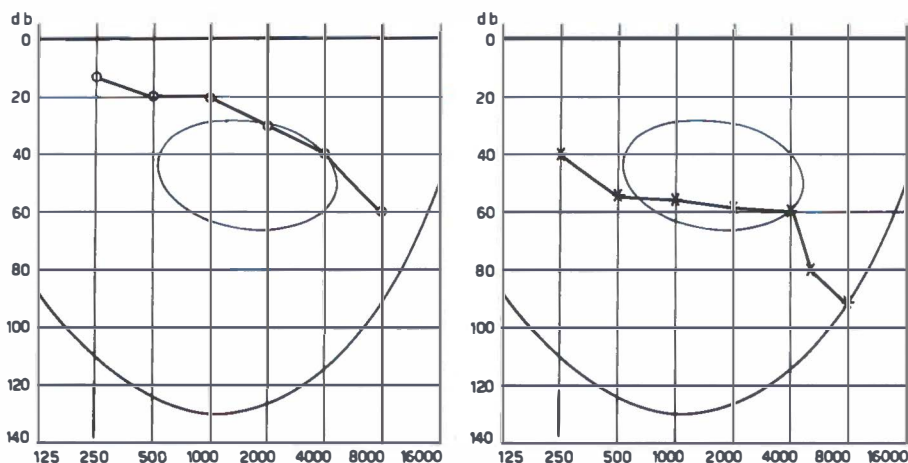
Patiënte verscheen op ons verzoek in de interne polikliniek. In 1950, patiënte was toen 32 jaar oud, produceerde zij plotseling rode urine. Zij was overigens geheel gezond. Zij menstrueerde niet tijdens de periode van macroscopische haematurie. Zij had geen keelpijn, geen opgezet gelaat, geen koliekpijnen of mictieklasten. Ook vroeger was zij nimmer ernstig ziek geweest. De huisarts stelde haematurie en proteïnurie vast. De macroscopische haematurie bleef ongeveer vijf dagen aanwezig. Op advies van haar huisarts heeft zij thuis enkele weken rust gehouden. Daarna heeft zich nooit meer macroscopische haematurie voorgedaan. In totaal is

zij zes maal zwanger geweest, waarvan drie maal na 1950. Twee van deze zwangerschappen na 1950 eindigden in een abortus. Het jongste kind werd in 1954 geboren. Tijdens deze laatste zwangerschappen werd in de urine altijd een klein beetje bloed en eiwit gevonden, aldus patiënte. Op eigen initiatief hield zij gedurende deze zwangerschappen zoutarm dieet. De zwangerschappen vóór 1950 verliepen alle ongestoord. Over urine-onderzoek vóór 1950 is ons niets bekend. Na de laatste zwangerschap in 1954 is nog gedurende 1 à 2 jaren de urine periodiek gecontroleerd. Volgens patiënte werd er altijd een beetje bloed in gevonden. Na omstreeks 1956 is de urine nooit meer onderzocht. Patiënte voelt zich thans geheel gezond. Wel klaagt zij, sinds haar puberteit, over een langzaam toenemende slechthorendheid. Sinds 1963 klaagt zij over geringe oedeemvorming rond de enkels in de avonduren. Soms heeft zij ook wat last van hoofdpijn en pijn onder in de rug. Overigens is zij klachtenvrij, met name heeft zij geen mictieklachten, noch menstruatiestoornissen. De 'avond-oedemen' worden met succes bestreden met zoutarm dieet en diuretica. De oedemen komen prompt weer terug bij weglaten van de medicatie en het zoutarme dieet. Patiënte werd in juni 1964 voor observatie opgenomen in de interne kliniek. Bij opname maakte zij geen ziekte indruk. Zij was niet anaemisch. Het lichamelijk onderzoek leverde, behalve gering oedeem rond de enkels, geen afwijkingen op. Bloeddruk 140-90 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 14.0 gram%; leukocyten 5600 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 11-48 mm; ureum 28 mg%; creatinine 1.08 mg%; creatinineklaring (24-uurs-klaring): 77 ml per minuut; totale eiwitgehalte van het serum 7.89 gram%. Papier-elektroforese: albumine 52.1%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4.2%, alfa<sub>2</sub>-globuline 7.3%, beta-globuline 10.0%, gamma-globuline 26.4%. Immuno-elektroforese: met anti-totaal menselijk serum: verhoogd gamma-globuline; met antigamma-serum: brede band. De mogelijkheid van de aanwezigheid van een paraproteïne is niet geheel uitgesloten. L.E.-cellen negatief. Anti kernfactoren: negatief. Anti perinucleaire faktor: negatief. Rheuma-serologie: negatief. Anti-streptolysine-titer 200 I.E. per ml. Keeluitstrijk: geen pathogene microorganismen. Cholesterol 296 mg%, fosfolipiden 305 mg%, totale lipiden 1000 mg%. Urine: albumine negatief tot ++, sediment: bij herhaling 10-15 leukocyten en 5-10 erythrocyten per gezichtsveld. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: negatief tot een spoor. Urinekweek: coli aerogenes, groeidichtheid matig; aminozuren-uitscheiding in de urine per 24 uur 487 mg (normaal 400-1100 mg). Aminozuren-spectrum in de urine (hoogspannings-elektroforese) normaal. Hydroxyproline-uitscheiding in de urine per 24 uur: 23 mg (normaal tot 50 mg). Concentratieproef: s.g. 1024. Thoraxfoto: aan hart en longen werden geen bijzonderheden opgemerkt. Elektrocardiogram: geen afwijkingen. Circulatietijd 12 seconden. Intraveneus-pyelogram: normaal beeld van nieren, calices, pyela, ureteren en blaas. Audiologisch onderzoek: dubbelzijdige, vrijwel symmetrische perceptieve slechthorendheid, met het grootste verlies in het hoge-tonen gebied (zie figuur 12). Onderzoek oogarts: geen afwijkingen.

Gezien de familie-anamnese werd haar een nierbiopsie voorgesteld, doch dit onderzoek werd door patiënte geweigerd. Zij werd behandeld met een furadantinekuur.

In november 1965 zagen wij patiënte poliklinisch voor controle. Zij klaagde over snel optredende vermoeidheid en hoofdpijn. Bovendien bestond er nog steeds enkel-oedeem in de avonduren. Volgens patiënte nam haar slechthorendheid toe. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 180-100 mm Hg. Er bestond een spoor oedeem rond de enkels.



*Figuur 12*  
*Audiogram van T.O.-P. (fam. de B., III.15) op 46-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

Laboratoriumgegevens: Creatinine 0.90 mg%. Ureum 23 mg%. Bloedbezinkingsnelheid 10 mm. Urine albumine: negatief. Sediment 5 erythrocyten en 10 leukocyten per gezichtsveld. Urinekweek: negatief.

Epicrise: Een geheel gezonde vrouw kreeg op 32-jarige leeftijd plotseeling een macroscopische haematurie. Dit heeft zich daarna niet meer herhaald, doch wel werden sindsdien bij herhaling sedimentsafwijkingen vastgesteld. Sinds enige jaren heeft zij - onverklaarde - oedemen rond de enkels in de avonduren. Het onderzoek leverde bij herhaling een geringe erythrocyturie en leukocyturie op. De urine bevatte coli-aerogenes. De bloeddruk is licht verhoogd. Sinds haar puberteit klaagt patiënte over een langzaam toenemende slechthorendheid, welke blijkt te berusten op een dubbelzijdige perceptieve slechthorendheid.

L.P., geboren in 1926, stamboomnummer III.14

Van deze patiënt is uitsluitend bekend, dat hij omstreeks het twintigste levensjaar thuis is overleden aan een nierziekte. Hij klaagde reeds enkele jaren vóór het overlijden over vermoeidheid en kortademigheid. Voor zover bekend is hij nooit door een specialist onderzocht. Er werd geen obductie verricht. Hij klaagde reeds vele jaren vóór zijn dood over slechthorendheid. Deze gegevens werden verstrekt door III.15 (zuster van patiënt).

M.O., geboren 19-8-1945, statusnummer 47807, stamboomnummer IV.32

Dit meisje zagen wij op ons verzoek op de interne polikliniek. Zij was geheel klachtenvrij. Zij was nimmer ernstig ziek geweest. Zij klaagde niet over slechthorendheid. De menstruatie was regelmatig. Tijdens het onderzoek was patiënte niet ongesteld. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 140-80 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 14,8 gram%. Bloedbezinkingssnelheid 2 mm. Ureum 21 mg%. Creatinine 0,70 mg%. Audiogram: geheel normaal. Urine: albuminenegatief; sediment: 10-15 erythrocyten per gezichtsveld.

Ondanks verzoeken onzerzijds, wenste patiënte zich niet op te laten nemen voor een uitgebreider onderzoek. Haar moeder bracht enige maanden na ons onderzoek een flesje urine van haar mee. Ook deze urine bevatte 10-20 erythrocyten per gezichtsveld; de albumine reactie was negatief. Volgens haar moeder was patiënte niet ongesteld, of kort tevoren geweest, tijdens het lozen van deze portie urine.

Epicrise: Gezond 19-jarig meisje met een tweemaal vastgestelde onverklaarde microscopische haematurie.

Overige familieleden:

Omtrent de eerste generatie is ons niets bekend.

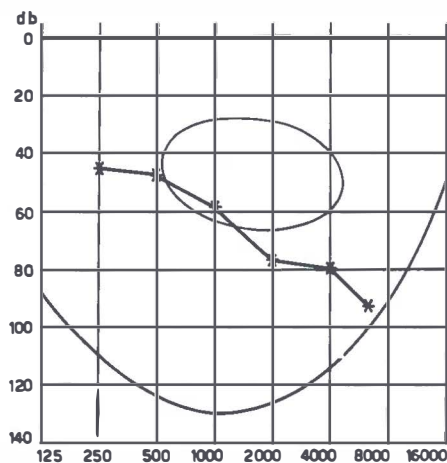
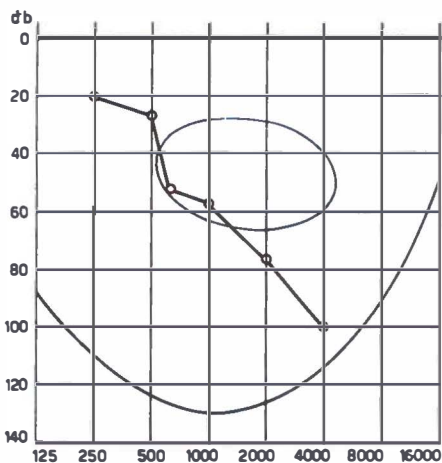
II,1 Deze 84-jarige man werd thuis bezocht. Hij was sterk slechthorend. De doofheid zou reeds op jonge leeftijd zijn ontstaan. Wegens dementia senilis en mictiestoornissen, tengevolge van een prostaat-hypertrofie, werd van nader onderzoek afgezien.

II,2 Volgens hetero-anamnestiche gegevens is deze ongehuwde vrouw altijd slechthorend geweest. Zij overleed op 82-jarige leeftijd, tengevolge van een carcinoma oesofagi.

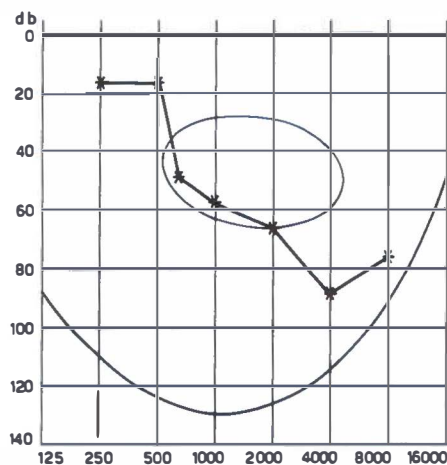
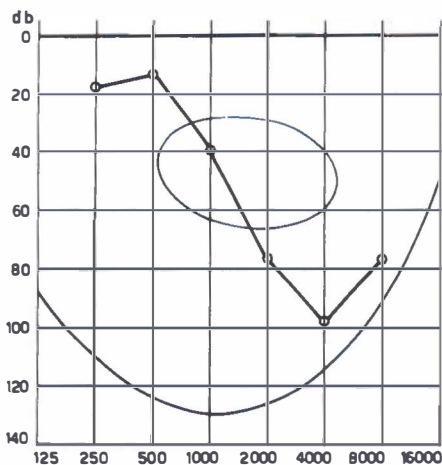
II,3 Deze 80-jarige man werd op 18-jarige leeftijd wegens slechthorendheid afgekeurd voor militaire dienst. De slechthorendheid is in de loop der jaren toegenomen. Overigens was hij goed gezond. Wegens prostaathypertrofie werd omstreeks 1960 prostatectomie verricht. Het lichamelijk onderzoek, noch het laboratoriumonderzoek leverden bijzonderheden op. Het audiogram toonde een symmetrische perceptieve slechthorendheid, met het grootste verlies in het hoge tonen-gebied, (zie figuur 13).

II,4 Deze 75-jarige man werd thuis bezocht. Hij is nooit ernstig ziek geweest. Wel is hij reeds het gehele leven hardhorend. Het lichamelijk onderzoek, noch het laboratoriumonderzoek, leverde afwijkingen op. Het later gemaakte audiogram toonde een symmetrische perceptieve slechthorendheid, met het grootste verlies in het hogetonen-gebied (zie figuur 14). Hij heeft vroeger enige jaren op een scheepswerf gewerkt.

III,2 Deze 35-jarige man was opgenomen in een sanatorium wegens tuberculosis pulmonum. Van collega G.M.A. van Donselaar, longarts te Harderwijk, ontvingen wij uitgebreide inlichtingen. Patiënt weet zich te herinneren, dat hij op 25-jarige leeftijd reeds klachten over slechthorendheid had. Deze klachten zijn in de loop der jaren toegenomen. Het onderzoek leverde geen afwijkingen op, die wezen op nierafwijkingen. Ook het urineonderzoek leverde geen afwijkingen op. Het audiogram



*Figuur 13*  
*Audiogram van II.3 (fam. de B.) op 80-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*



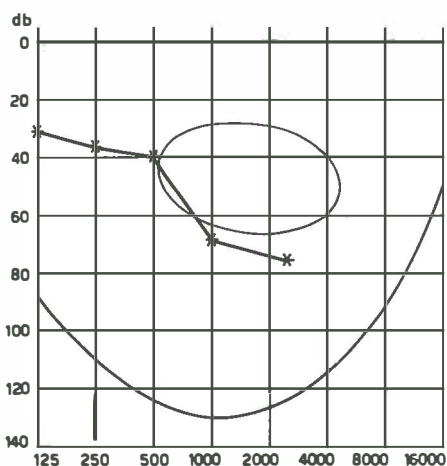
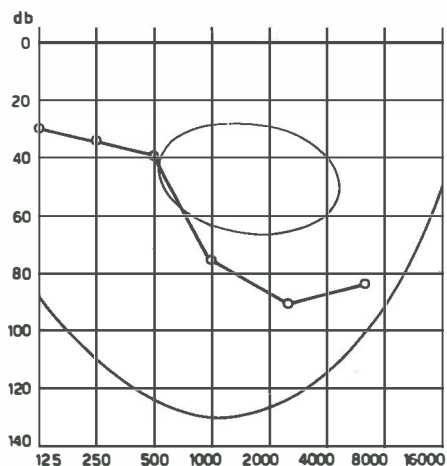
*Figuur 14*  
*Audiogram van II.4 (fam. de B.) op 75-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

(Dr.D.Verveen, Ermelo) vertoonde het beeld van een zuivere, symmetrische perceptiedoofheid, met het grootste verlies in het hoge tonengebied (zie figuur 15). Het recruitment-fenomeen was positief.

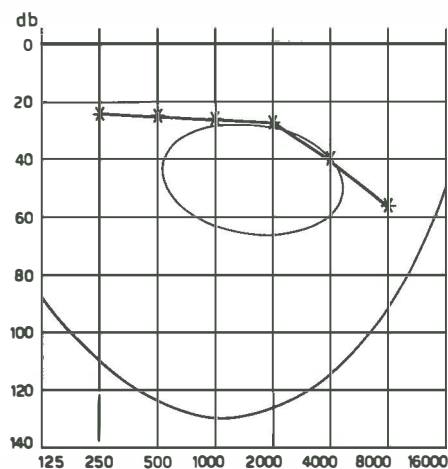
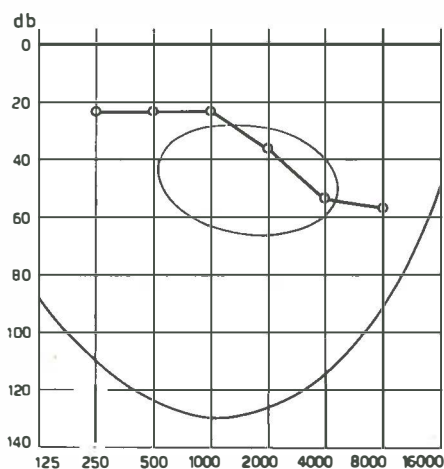
III.3 Deze ongehuwde vrouw overleed op 54-jarige leeftijd tengevolge van een oesofagus-carcinoom. Meer gegevens ontbreken.

III.4 Deze 43-jarige man klaagde reeds vele jaren over slechthorendheid. Hij had



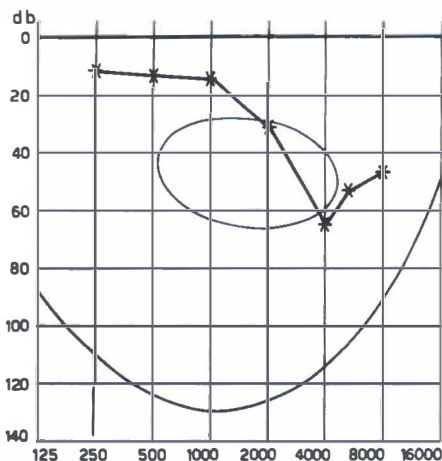
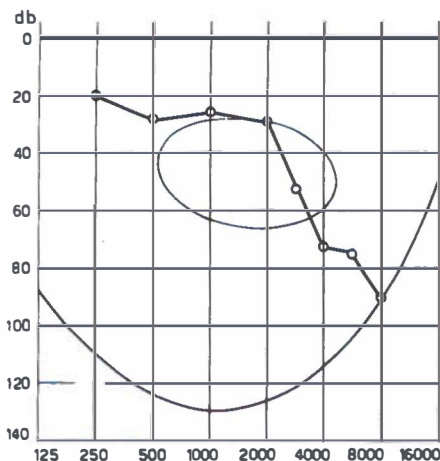


*Figuur 15*  
*Audiogram van III.2 (fam. de B.) op 35-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

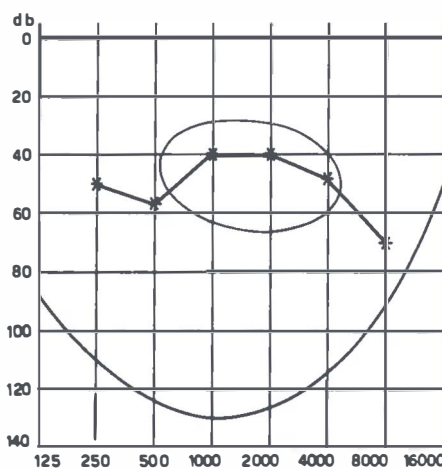
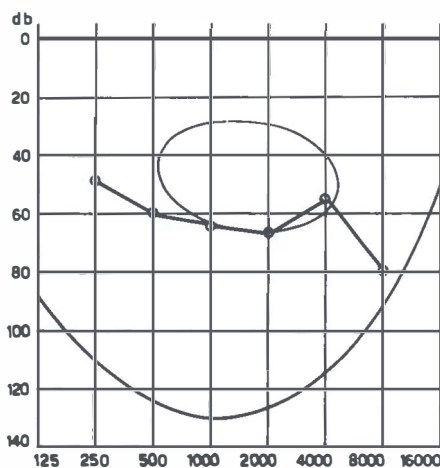


*Figuur 16*  
*Audiogram van III.4 (fam. de B.) op 43-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

hiervoor echter nooit medische hulp gezocht. Hij werkte op een strokartonfabriek (veel lawaai). Overigens was hij geheel klachtenvrij. Het onderzoek, ook het urine-onderzoek, leverde geen afwijkingen op. Het audiogram vertoonde een gering dubbelzijdig perceptief gehoorverlies in het hoge tonen-gebied (zie figuur 16).  
 III.5 Ook bij deze 56-jarige man bleek een lichte slechthorendheid te bestaan. Het audiogram vertoonde beiderzijds een perceptief gehoorverlies voor het hoge tonen-

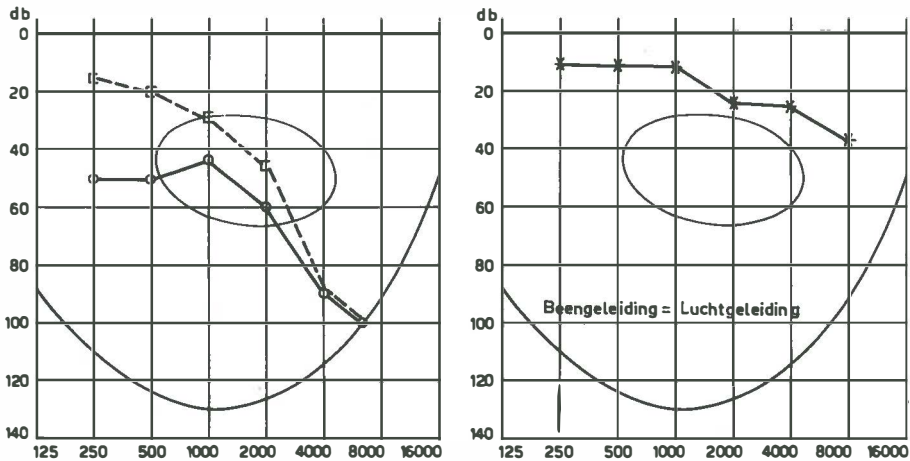


*Figuur 17*  
*Audiogram van III, 5 (fam. de B.) op 56-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*



*Figuur 18*  
*Audiogram van III, 19 (fam. de B.) op 54-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

gebied (zie figuur 17). Het onderzoek leverde overigens geen afwijkingen op. III, 16 en III, 17 Beiden op omstreeks achtjarige leeftijd overleden aan een longontsteking. Meer gegevens ontbreken. III, 19 Deze 54-jarige man is omstreeks zijn 35e jaar minder goed gaan horen. Deze klachten namen in de loop der jaren toe. Sinds zijn 45e levensjaar gebruikt hij een hoortoestel. Het gehoorverlies bedroeg op zijn 42e levensjaar: rechts 45 db, links



*Figuur 19*  
*Audiogram van III.20 (fam. de B.) op 51-jarige leeftijd.*  
 ----- luchtgeleiding; ————— beengeleiding

50db (Dr.W.J.Pothoven te Groningen). Af en toe klaagt hij over duizeligheid. Deze klachten verminderen na gebruik van disipal. Sinds een half jaar heeft hij bovendien angineuze klachten. Overigens is hij klachtenvrij. Hij is tevoren nimmer ernstig ziek geweest. Het lichamelijk onderzoek, noch het laboratoriumonderzoek, leverden afwijkingen op. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Elektrocardiogram: geen afwijkingen. Audiogram: dubbelzijdige symmetrische perceptieve slechthorendheid (zie figuur 18).

III.20 Deze 51-jarige vrouw is omstreeks het 40e jaar slechthorend geworden. Dit was rechts meer uitgesproken dan links. Omstreeks het 45e jaar kreeg zij tevens klachten over oorsuizen. Destijds werd zij gezien door Dr.W.J.Pothoven te Groningen. Bij dit onderzoek vertoonde het trommelvlies rechts een atrofische plek. De proef van Rinne was rechts positief, links negatief. Het audiogram vertoonde rechts een gemengd verlies van ongeveer 50 db, links was het normaal. Een jaar later werd een stapes-operatie uitgevoerd aan het rechter oor. De stapes bleek niet erg vast te zitten en kon goed worden gemobiliseerd. Onder het operatiemicroscop werden geen otosclerosehaarden gezien. Een diagnose kon niet worden gesteld. Postoperatief waren de klachten over oorsuizen verdwenen. Bovendien was het gehoor rechts met 25-30db verbeterd. Vier jaar na de operatie was deze gehoorwinst weer verloren gegaan. Bovendien klaagde patiënte toen weer over oorsuizen en duizeligheid. De overige anamnese leverde geen bijzonderheden op. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen opgemerkt. Bloeddruk 180-115 mm Hg. Bloed- en urineonderzoek: geen afwijkingen. Audiogram: rechts gemengd gehoorverlies, links vrijwel normaal (zie figuur 19).

IV.33 Reageerde niet op onze oproep. Van zijn moeder vernamen wij, dat hij geboren werd met een 'afwijking aan zijn ruggewervels', en een verkort linker been. Overigens is patiënt geheel klachtenvrij.

IV.34 Patiënt overleed in zijn eerste levensjaar tengevolge van hydrocefalus.

Korte samenvatting van familie de B.

Een moeder en twee zonen overleden tengevolge van nierinsufficiëntie op de leeftijd van 69, 22 en 20 jaar. Er werd bij de moeder en één van haar zonen obductie verricht. Bij beiden werden schrompelnieren gevonden, op basis van chronische glomerulonefritis. Een dochter van de moeder en een kleindochter, geboren uit deze dochter, vertonen duidelijke sedimentsafwijkingen. Allen, uitgezonderd de kleindochter, waren slechthorend. Bij twee van hen werd bij audiologisch onderzoek een zuivere en symmetrische perceptieve slechthorendheid vastgesteld. Twee kleinzonen van de moeder, geboren uit de dochter met sedimentsafwijkingen, vertoonden andere aangeboren afwijkingen (hydrocefalus, afwijkingen aan de wervelkolom en linker been). In de familie komt verder nog frequent slechthorendheid voor. Deze slechthorendheid berust in vrijwel alle gevallen op een symmetrische perceptiestoornis.

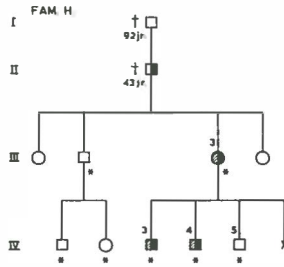
Conclusies: Het indrie generaties voorkomen van nefritis of haematurie, viermaal in combinatie met perceptieve slechthorendheid, doet ons veronderstellen, dat in deze familie hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) voorkomt. Een groot aantal familieleden vertoont een geïsoleerd optredende perceptieve slechthorendheid, die doorgaans op jonge leeftijd is ontstaan. Het is aantrekkelijk te veronderstellen, dat deze geïsoleerd optredende perceptieve slechthorendheid wordt veroorzaakt door hetzelfde pleiotrope gen, dat óók verantwoordelijk is voor het syndroom hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport). Tegen deze veronderstelling pleit echter weer, dat geen van de familieleden met geïsoleerd optredende perceptieve slechthorendheid nakomelingen heeft met nefritis-verschijnselen en perceptieve slechthorendheid. Waarschijnlijk moeten wij aannemen, dat in deze familie twee erfelijke ziekten voorkomen, zowel progressieve hereditaire perceptie-doofheid, als ook hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport).

### 3 FAMILIE H.

Ziektegeschiedenissen:

W.N.H., geboren 13-9-1950, statusnummer 39373, stamboomnummer IV.3

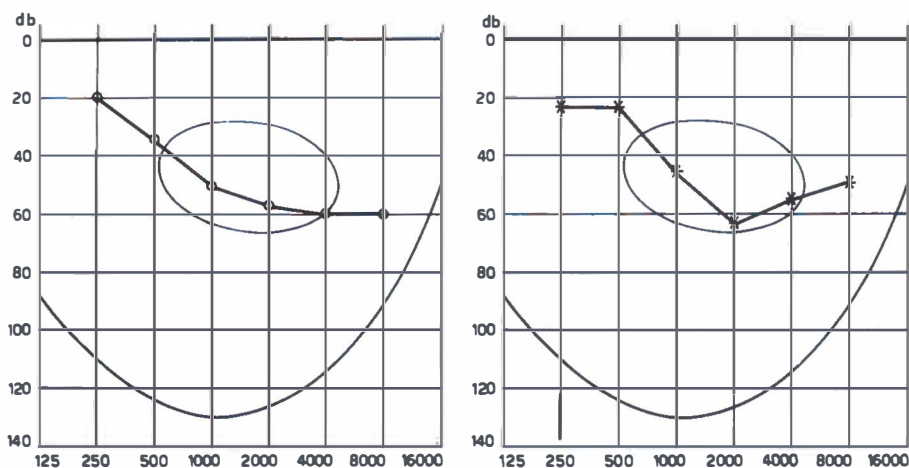
Toen patiënt twee jaar oud was, plaste hij plotseling bloederige urine. De moeder kan zich niet herinneren, of dit ook met andere klachten gepaard ging. De huisarts constateerde een 'nierontsteking', reden waarom patiënt enige dagen in een ziekenhuis werd opgenomen. Over deze opname en volgende waarnemingen ontvingen wij bericht van collega J. Dijkhuizen, kinderarts te Groningen. Bij opname, destijds,



**Figuur 20**  
**Stamboom van Familie H.**  
 Voor verklaring der tekens: zie fig. 6.

maakte patiënt geen zieke indruk. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 90-60 mm Hg. De urine bevatte veel eiwit, het urinesediment bevatte een gering aantal erythrocyten en ook leukocyten. De nierfunctie was geheel normaal. In 1954 werd patiënt wederom opgenomen. Tijdens de opname bestond er een duidelijke microscopische haematurie en proteïnurie. Na adenotomie en tonsillectomie trad geen verbetering op van de afwijkingen in de urine. Tijdens iedere intercurrente ziekte (geelzucht, liesbreukoperatie) werd een toename van de proteïnurie vastgesteld. In 1961 was de ureumklaring normaal. Het totale eiwitgehalte van het serum was iets verlaagd, met een te lage albuminefractie en een verhoogd gehalte aan alfa<sub>2</sub>-globuline. De dagportie van de urine bevatte meer eiwit, dan de nachtportie. In 1964 verscheen patiënt voor de eerste maal op de interne polikliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Patiënt vertelde ons, dat hij geen klachten had. Zijn moeder deelde mede, dat hij snel vermoeid was. Tevens vertelde zij, dat patiënt wat slechthorend was sinds enige jaren. Wegens poliklinisch vastgestelde afwijkingen in de urine werd patiënt opgenomen in de interne kliniek voor observatie. Bij opname zagen wij een gezonde jongeman. Slechthorendheid viel niet op tijdens een normaal gesprek. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. Er bestonden geen oedemen. Bloeddruk 125-80 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 12.8 gram%; haematocriet 34%; leukocyten 4600 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 36 mm. Ureum 27 mg%. Creatinine 0.78 mg%; 24-uursklaring: 60 ml per minuut. Totale eiwitgehalte van het serum 3.56 gram% papier-elektroforese: albumine 54%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4.6%, alfa<sub>2</sub>-globuline 21.4%, beta-globuline 12.8%, gamma-globuline 7.2%. L.E.-cellen negatief. Anti-kern factoren: negatief. Anti-perinucleaire factor: negatief. Natrium: 136.5 m.aeq. per liter; kalium 5.0 m.aeq. per liter; chloor 105.0 m.aeq. per liter; calcium 7.9 mg%, fosfaat 5.2 mg%, pH veneus bloed 7.41. Standaardbicarbonaatgehalte 25 m.aeq./l. Cholesterol 330 mg%. Totale lipiden 625 mg%. Fosfolipiden 387 mg%. Anti-streptolysine titer 200 E per ml. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen. Pirquet: negatief. Urine: albumine ++, sediment bij herhaling 5-10 erythrocyten en 1-2 leukocyten per gezichtsveld. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: 3-5 gram. De eiwituitscheiding in de urine, bepaald volgens de door Vermeer (1966) beschreven methode, is 'a-selectief'. Amino-zuren-uitscheiding in de urine per 24 uur: 306.0 mg. Amino-zuren-spectrum: de uitscheiding van glutamine is relatief hoog (58.3 mg). Hydroxyproline-uitscheiding in de urine per



*Figuur 21*  
*Audiogram van W.N.H. (fam. H., IV.3) op 14-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

24 uur: 40 mg. Concentratieproef s.g. 1020. Orthostatische proef: negatief. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Elektrocardiogram: geen afwijkingen. Intra-veneus pyelogram: geen afwijkingen. Audiogram: dubbelzijdige symmetrische perceptieve slechthorendheid (zie figuur 21). Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Er werd een nierbiopsie verricht (1968/58). De nierbiopsie bevat 13 glomeruli; twee zijn bijna hyalien. De overige glomeruli hebben bijna allemaal een klein celrijk haardje of een litteken-tje; eenmaal is er een adhaesie (zie figuur 22 en 23). Er is aanzienlijke toename van interstitieel weefsel, waarin atrofische tubuli en schuimcellen gelegen zijn (zie figuur 2 en 3); de vaatjes vertonen een wat verdikte wand. De diagnose werd gesteld op locale focale glomerulonefritis, waarbij overgang naar een diffuse vorm kan worden overwogen.

Tijdens zijn verblijf in de kliniek kreeg patiënt gedurende enige dagen een luchtweginfectie, waarbij de lichaamstemperatuur gedurende twee dagen 38°C bedroeg. De eiwituitscheiding in de urine bedroeg gedurende die dagen 8,5 en 9,7 gram per 24 uur (de overige dagen 2-4 gram). Helaas werd het urine-sediment in deze periode niet gecontroleerd. Patiënt werd ontslagen met een eiwitrijk dieet (120 gram). Hij werd periodiek poliklinisch gecontroleerd. Er deden zich geen veranderingen voor. Het haemoglobinegehalte daalde echter tot 10,3 gram%. Het ureum- en creatininegehalte van het serum blijven normaal. De afwijkingen in de urine zijn onveranderd aanwezig.

Epicrise: Een gezonde baby krijgt op 2-jarige leeftijd een kortdurende aanval van macroscopische haematurie. Deze aanvallen hebben zich daarna niet meer herhaald. Sinds deze aanval is het bekend, dat patiënt continu lijdt aan proteïnurie en microscopische haematurie. Het totale eiwitgehalte van het serum is verlaagd, het alfa<sub>2</sub>-globulinegehalte is





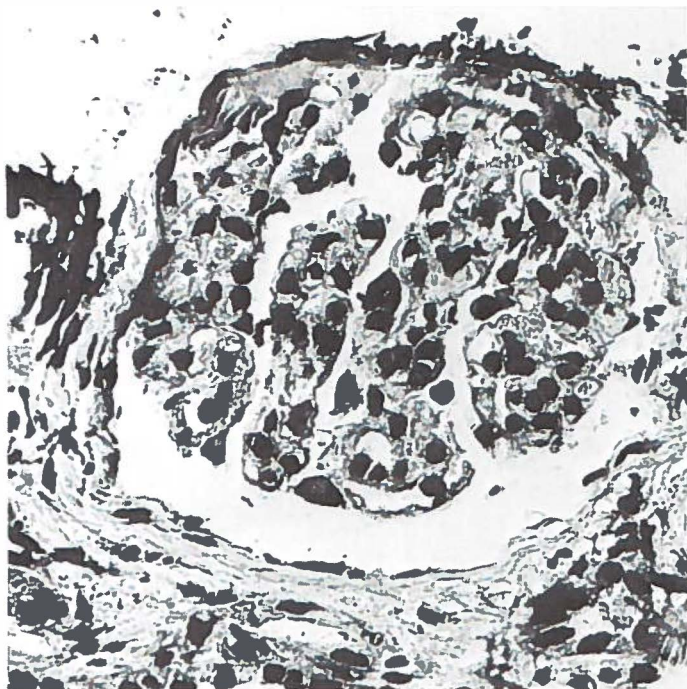
*Figuur 22*

*Glomeruli uit biopsie-preparaat van W.N.H. (fam. H., IV.3).  
De linker glomerulus toont een adhaesie, de rechter heeft plaatselijk  
verbrede axiale gebieden. PAS 256x*

verhoogd. De nierfunctie is licht gestoord. Sinds ongeveer zijn elfde levensjaar klaagt patiënt over slechthorendheid. Het audiogram vertoont een zuivere perceptiestoornis. Het microscopisch-anatomisch beeld van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, vertoont het beeld van een locale focale chronische glomerulonefritis.

H.J.H., geboren 18-12-1948, statusnummer 39374, stamboomnummer IV.4

Volgens de moeder zou patiënt als kind nooit ernstig ziek zijn geweest. Toen hij ongeveer 8 maanden oud was, had hij een chronisch loopoor rechts, wat zich echter later spontaan herstelde. Sinds zijn vierde levensjaar is hij wat slechthorend. Dit is in de loop der jaren wat toegenomen. Op zesjarige leeftijd onderging hij een adeno-entonsilectomie. Wegens een laag I.Q. werd patiënt geplaatst op een B.L.O.-school. Demoeder deelt mede, nimmer afwijkingen aan de urine van patiënt te hebben opgemerkt. Ook patiënt zelf heeft nooit iets afwijkends aan zijn urine opgemerkt. De mictie was altijd ongestoord. Omstreeks 1963, patiënt was toen vijftien jaar oud, is hij gaan klagen over hoofdpijn. Bovendien waren zijn handen en het gelaat soms

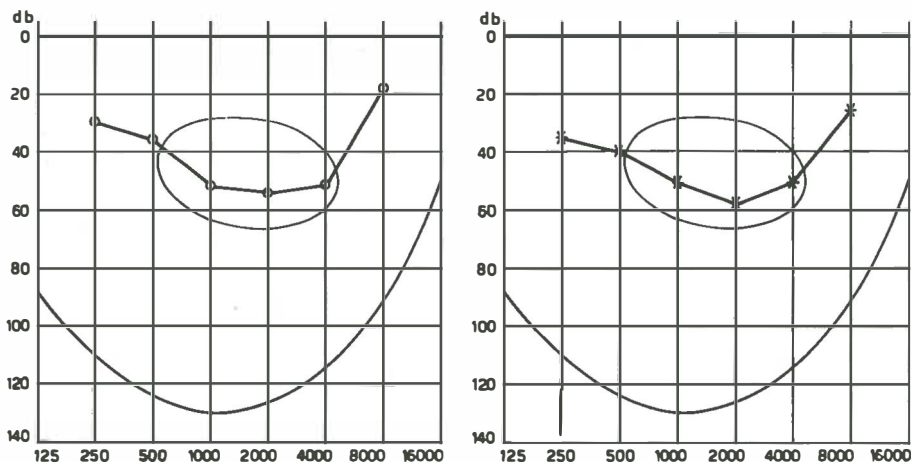


*Figuur 23*  
*Glomeruli uit biopsie-preparaat van W.N.H. (fam. H., IV.3).*  
*Deze glomerulus toont een duidelijk toegenomen celrijkdom*  
*in de axiale gebieden. H&E 500x*

wat opgezet. De huisarts vond eiwit in de urine, reden waarom hij naar de interne polikliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen werd verwezen. Patiënt werd in 1964 voor observatie opgenomen in de interne kliniek. Bij opname zagen wij een slechthorende, zwak begaafde, nerveuze jongeman. Zijn uiterlijk was wat pasteus, er bestond een grove tremor aan de handen. De huid voelde normaal aan; de schildklier was niet vergroot. Het onderzoek leverde overigens geen bijzonderheden op. Er bestonden geen oedemen. Bloeddruk 130-80 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 11.9 gram%; haematocriet 34%; leukocyten 17.200 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 35-55 mm. Ureum 33 mg%. Creatinine 0.60 mg%, 24-uursklaring 105 ml per minuut. Totale eiwitgehalte van het serum 4.57 gram%. Papierelektroforese: albumine 41.6%, alfa<sub>1</sub>-globuline 5.8%, alfa<sub>2</sub>-globuline 27.2%, beta-globuline 15.6%, gamma-globuline 9.8%. L.E.-cellen negatief. Anti-kern-factoren: negatief. Anti-perinucleaire factor: negatief. Immuno-elektroforese: anti-normaal menselijk serum: verlaagd albuminegehalte; anti-gamma-globulineserum: sterk verlaagd gamma-G-globuline. Waarschijnlijk is het gamma-M-globuline verhoogd. Agar-gel-elektroforese: verlaagd albuminegehalte. Natrium 135.0 m.aeq. per liter; kalium 4.28 m.aeq. per liter; chloor 103.2 m.aeq. per liter. Calcium 7.7 mg%, fosfaat 5.42 mg%, pH veneus bloed:



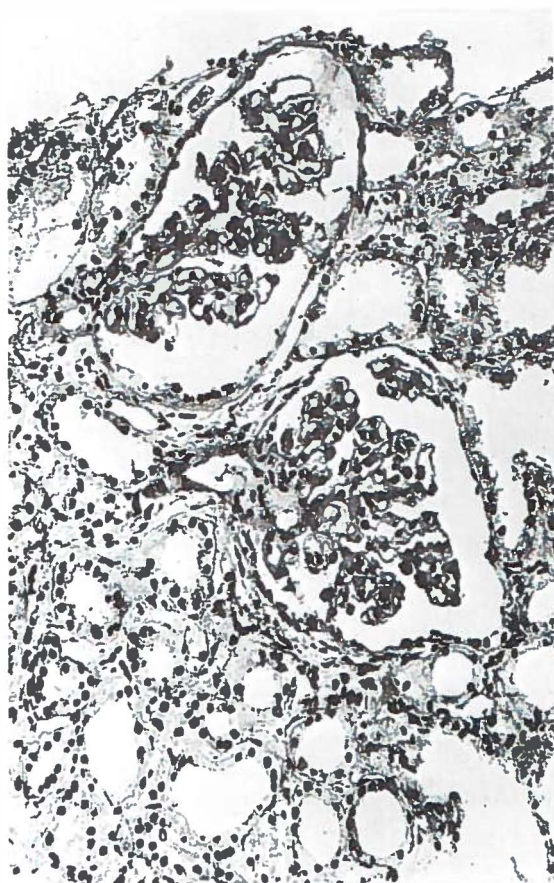


*Figuur 24*  
*Audiogram van H.J.H. (fam. H., IV.4) op 16-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

7.40, standaardbicarbonaatgehalte 23 m.aeq/l. Cholesterol 328 mg%. Totale lipiden 1600 mg%. Fosfolipiden 295 mg%. Anti-streptolysine-titer: kleiner dan 100 E per ml. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen. Urine (bij herhaling): albumine ++, sediment 25-30 erythrocyten, 2-5 leukocyten, 1-2 korrelcilinders per gezichtsveld. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur 5-10 gram. De eiwituitscheiding in de urine is 'a-selectief'. Aminozeuurscheiding in de urine per 24 uur 642.6 mg. Aminozeuurspectrum normaal beeld. Concentratieproef: s.g. 1026. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Elektrocadiogram: geen afwijkingen. Intra-veneus pyelogram: geen afwijkingen. Audiogram: dubbelzijdige symmetrische perceptieve slechthorendheid (zie figuur 24). Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Er werd een nierbiopsie verricht (194818). De vrijwel geheel uit merg bestaande biopsie heeft in het kleine schorsgedeelte vijf glomeruli. Er lijken enkele kapseladhaesies te bestaan. Eén glomerulus heeft verdikte basale membranen. De axiale gebieden zijn bij alle vijf glomeruli in dikte toegenomen (zie figuur 25 en 26). Een goed oordeel over de uitgebreidheid van de tubulusatrofie is niet mogelijk; in het kleine schorsgedeelte ligt een klein veldje met atrofische tubuli. De vaatjes zijn zonder afwijkingen. In het interstitium liggen geen schuimcellen. Het beeld past bij dat van een chronische focale glomerulonefritis.

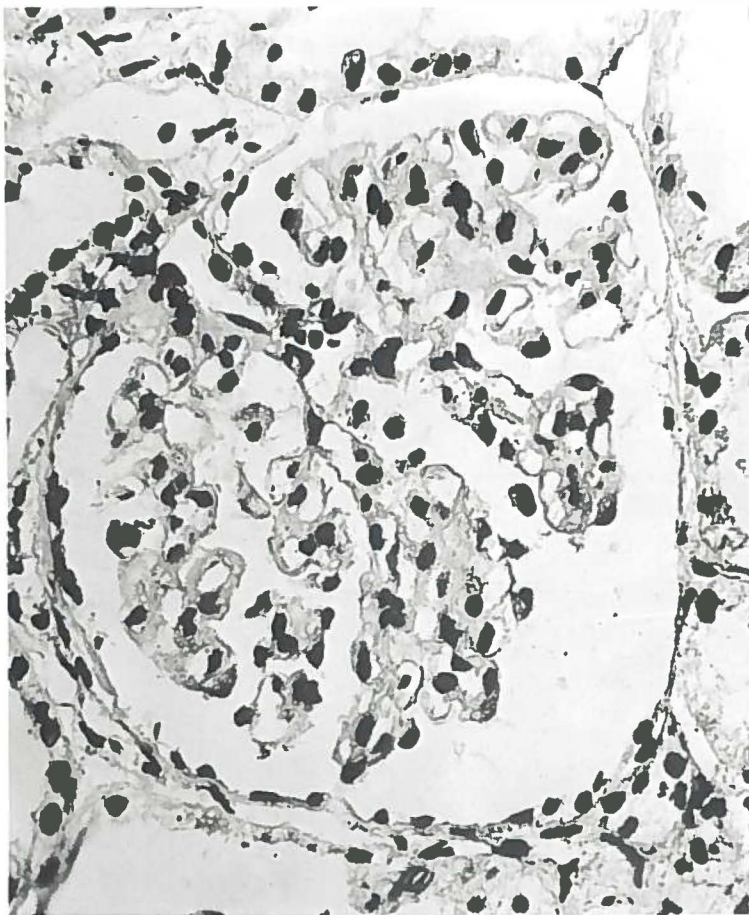
Patiënt werd ontslagen met een zoutarm en eiwitrijk dieet (120 gram). Hij werd periodiek poliklinisch gecontroleerd. De toestand bleef ongeveer stationair. Zijn klachten over moeheid en lusteloosheid namen toe. In juni 1965 werden geringe oedemen rond de enkels vastgesteld. Bloeddruk 160-100 mm Hg. Het totale eiwitgehalte van het serum bedroeg 3.89 gram%. Papier-elektroforese: albumine 44.6%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4.5%, alfa<sub>2</sub>-globuline 27.0%, beta-globuline 19.0%, gamma-globuline 4.9%. Ureum 35 mg%. Creatinine 0.96 mg%. Urine: albumine +++, sediment 5-10 erythrocyten en veel hyaliene cylinders per gezichtsveld.

Epicrise: Een zwak begaafde jongeman, die sinds zijn vierde jaar toenemend slechthorend is, begint omstreeks zijn vijftiende levensjaar te klagen over moeheid en vluchtige oedemen aan handen en gelaat. Bij het onderzoek wordt een duidelijke proteïnurie en haematurie vastgesteld. Het totale eiwitgehalte van het serum is verlaagd, met een toename van het gehalte aan alfa<sub>2</sub>-globuline. De overige nierfuncties zijn normaal. Het audiogram vertoont een dubbelzijdige symmetrische perceptieve slechthorendheid. Later ontwikkelen zich geringe oedemen. Het microscopisch-anatomisch beeld van het nierweefsel, verkregen met behulp



*Figuur 25*

*Glomeruli uit biopsie-preparaat van H.J.H. (fam. H., IV.4). Beide glomeruli tonen celrijke haardjes. Bij beide lijkt er een adhaesie te bestaan. Ook de axiale gebieden zijn in dikte toegenomen. H&E 200x*



*Figuur 26*

*Glomeruli uit biopsie-preparaat van H.J.H. (fam. H., IV.4).  
Het axiale gebied is verbreed. De basale membranen zijn verdikt. H&E 500x*

van naald-biopsie, vertoont het beeld, dat het meest past bij een chronische focale lokale glomerulonefritis.

J.H.-E., geboren 24-12-1922, statusnummer 47804, stamboomnummer III.3

Patiënte werd in 1965 opgenomen voor onderzoek op ons verzoek. Zij had geen organische klachten. Ook vroeger is zij nimmer ernstig ziek geweest. Alle zwangerschappen zijn normaal verlopen. Zij baarde eenmaal een voldragen dood kind. Zij heeft nooit mictieklachten gehad. Nooit bloed bij de urine gezien. Wel is zij sinds haar kinderjaren wat slechthorend, wat in de loop der jaren iets is toegenomen. Patiënte is een dikke nerveuze vrouw. Het lichamenlijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Bloeddruk 135-90 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobine 11.7 gram%, haematocriet 34%; leukocyten 5000 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 6-22 mm. Ureum 28 mg%. Creatinine 0.64 mg%; 24-uursklaring 165 ml/per minuut. Anti-kern factoren: negatief. Anti-perinucleaire factor: negatief. L.E.-cellen: negatief. Totaal eiwitgehalte van het serum: 7.19 gram%; papier-elektroforese: albumine 53.3%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4.1%, alfa<sub>2</sub>-globuline 9.3%, beta-globuline 9.7%, gamma-globuline 23.6%. Immuno-elektroforese: geen afwijkingen. Cholesterol 172 mg%. Tot.lipiden 625 mg%. Calcium 9.7 mg%, fosfaat 2.9 mg%. Urine: albumine: negatief tot een spoor. Sediment 5-20 leukocyten, sporadisch een erythrocyt en een hyaliene cylinder per gezichtsveld. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: negatief. Urine-kweek: eenmaal werd Coli Aerogenes gekweekt; twee andere urinekweken waren steriel. Aminozeuurscheiding in de urine per 24 uur 450 mg. Aminozeurspectrum: normaal patroon. Intraveneus pyelogram: geen afwijkingen. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Elektrocardiogram: geen afwijkingen. Audiogram: dubbelzijdige perceptieve slechthorendheid (zie figuur 27). Onderzoek oogarts: astigmatisme en myopie, doch overigens geen afwijkingen.

Er werd een nierbiopsie verricht (218318). De 28 glomeruli bevattende biopsie heeft zeven hyaliene glomeruli, één glomerulus met duidelijke toename van PAS-positief materiaal in de axiale gebieden en één glomerulus met een lokaal litteken (zie figuur 28). De overige glomeruli hebben enige toename van PAS-positief materiaal in de axiale gebieden, terwijl de basale membranen wat rimpelig zijn. De vaten hebben arteriolosclerotische veranderingen. De differentiële diagnose gaat tussen een primaire arteriolosclerose en secundaire vaatveranderingen op de bodem van een nefritisch proces. De partiële verlittekening in één glomerulus wijst het meest in de richting van een chronische focale locale glomerulonefritis.

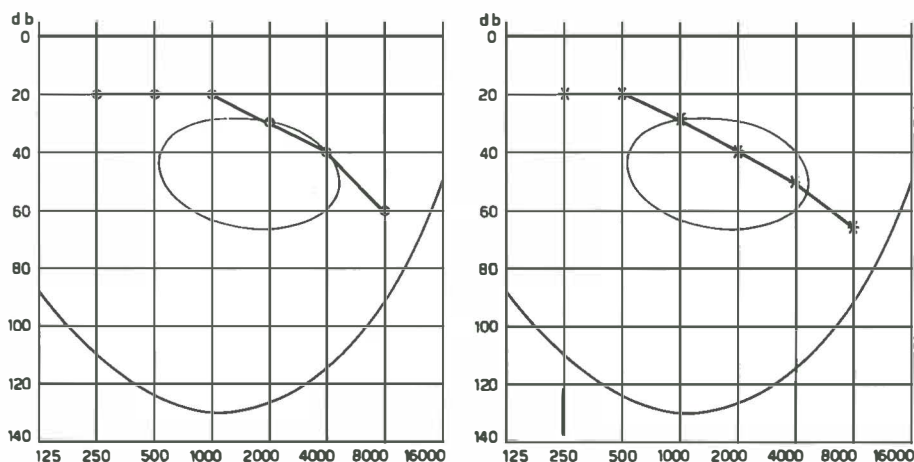
Epicrise: Bij een 43-jarige vrouw, slechthorend sedert haar kindertijd, dochter van een vader, die op jonge leeftijd overleed aan ons onbekende nierafwijkingen, en moeder van twee jongens met verschijnselen van chronische nefritis en perceptieve slechthorendheid, worden geen afwijkingen vastgesteld, uitgezonderd een lichte dubbelzijdige perceptieve slechthorendheid en geringe sedimentsafwijkingen. Het microscopisch-anatomisch beeld van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, vertoont echter een beeld, dat kan passen bij een chronische focale locale glomerulonefritis.

#### Overige familieleden:

Van II.1 is helaas slechts weinig bekend. Hij overleed op 43-jarige leeftijd aan een nierziekte, waar hij zeer vele jaren aan geleden had. Hij gebruikte jarenlang een dieet. Het is niet bekend, of patiënt ook slechthorend was. Dit zijn de enige gegevens welke wij konden bemachtigen. Onze zegslieden (III.3 en III.4) waren nog jong toen hun vader overleed.

Slechts vier overige familieleden waren bereid zich aan ons onderzoek te onderwerpen (III.2, IV.1, IV.2 en IV.5). Dit onderzoek leverde geen afwijkingen op. De overige familieleden besloten geen gehoor te geven aan onze oproep. Van III.2

en III.3 vernamen wij, dat, voorzover hen bekend was, er geen andere familieleden overleden, respectievelijk lijdende waren aan nierziekten en/of slechthorendheid. De familie H. is uitgebreider, dan in de stamboom staat aangegeven (zie figuur 20). II.1 heeft nog een aantal broers en zusters, maar door gebrek aan exacte gegevens lieten wij deze weg uit de figuur.



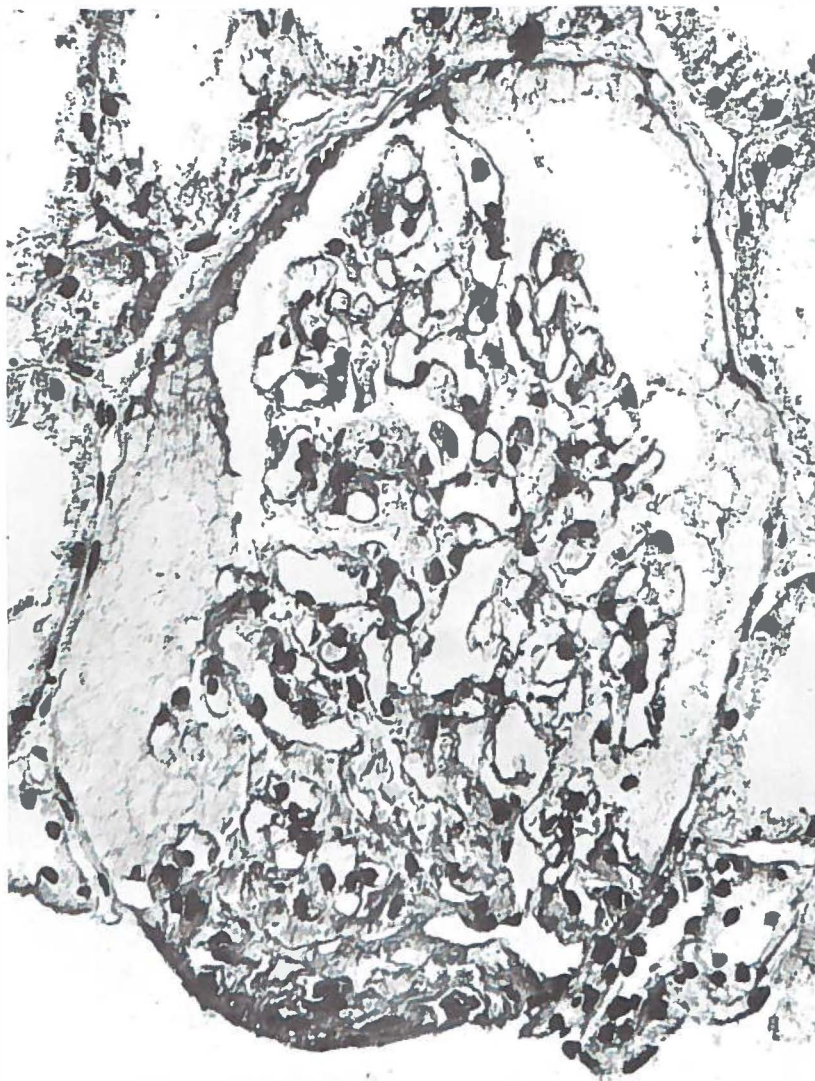
*Figuur 27*  
*Audiogram van J.H. -E. (fam. H., III.3) op 43-jarige leeftijd.*  
*Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding*

Korte samenvatting van familie H.

Twee broers lijden aan een zeer chronisch verlopende nefritis. Beiden zijn tevens slechthorend, tengevolge van een perceptiestoornis. Het histologische beeld van het nierweefsel vertoont bij beiden het beeld van een focale locale glomerulonefritis. Bij hun moeder leverde het onderzoek, uitgezonderd een lichte perceptieve slechthorendheid en geringe sedimentsafwijkingen, geen afwijkingen op. Bij haar vertoonde echter het nierweefsel ook het histologische beeld, wat kan passen bij een chronische focale locale glomerulonefritis. De grootvader overleed op 43-jarige leeftijd tengevolge van een nierziekte, waaraan hij vele jaren had geleden.

Conclusie: Het voorkómen van nefritisverschijnselen in twee, en waarschijnlijk drie generaties, bij vier familieleden, terwijl dit driemaal gepaard gaat met een symmetrische perceptieve slechthorendheid, deed ons de diagnose hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) stellen.





*Figuur 28*

*Glomerulus uit biopsie-preparaat van J.H.-E. (fam. H., III.3).*

*Deze glomerulus bevat een litteken in het axiale gebied, met mogelijk ook een adhaesie. De ruimte van Bowman is gevuld met eiwit-achtig materiaal.*

*H&E 500x*

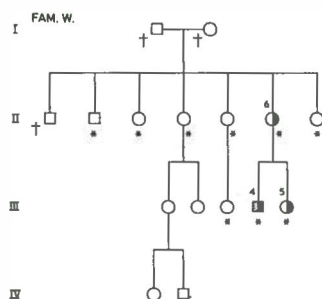
#### 4 FAMILIE W.

Dankzij de medewerking van collega Dr.L.Meyler, internist te Groningen, konden wij drie leden van de familie W. uitgebreid observeren en tevens een familie-onderzoek verrichten. De stamboom van de familie is afgebeeld in figuur 29. Allereerst volgen hier weer de ziekte-geschiedenissen.

K.V., geboren 14-1-1946, statusnummer 39567, stamboomnummer III.4

Toen patiënt ongeveer 9 maanden oud was, ontdekte zijn moeder, dat hij rode urine produceerde. Voorzover de moeder zich kan herinneren, ging dit niet met andere klachten gepaard. Hij was niet hangerig of ziek geweest. Het gelaat was niet opgezet. De baby had geen pijn bij het urineren. Na enkele dagen was de macroscopische haematurie weer verdwenen. De destijds geraadpleegde kinderarts (Prof.Dr.J.van Lookeren Campagne) stelde de diagnose chronische nefritis, met een zeer sluipend begin.

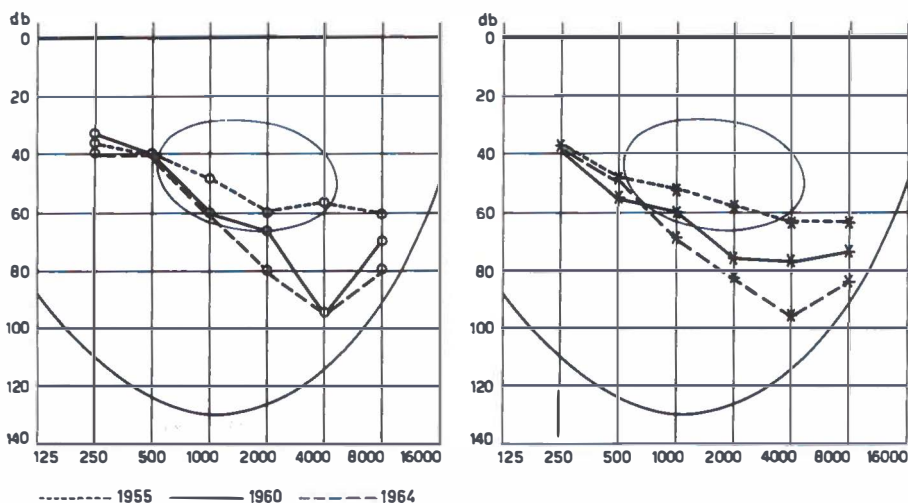
De jongen was overigens geheel gezond en groeide normaal op. De aanvallen van haematurie hebben zich sindsdien nog ontelbare malen herhaald. Bij iedere infectie of intercurrente ziekte (tonsillitis, otitis media, appendicitis, griep, bronchitis, torsio testis) bevatte de urine macroscopisch bloed. Hij werd hiervoor meer dan tien maal opgenomen in ziekenhuizen. Uitgebreide gegevens over deze opnamen werden onster beschikking gesteld door collega H.F.Wiers, kinderarts te Groningen en collega Dr.L.Meyler, internist te Groningen. Bij deze opnamen werd altijd een macroscopische haematurie gevonden, die na ongeveer 5 à 10 dagen weer geheel verdwenen was. Er bleef echter altijd een duidelijke microscopische haematurie bestaan. Tijdens de aanvallen van macroscopische haematurie werden nimmer tekenen van acute postinfectieuze glomerulonefritis gevonden (oedemen van gelaat en extremiteiten, hypertensie, oligurie, verhoogde anti-streptolysine-titer). Hij heeft nooit mictieklachten gehad. De nierfuncties zijn vele malen gecontroleerd. Er werden nimmer afwijkingen gevonden. Overigens is hij geheel klachtenvrij. Hij is normaal opgegroeid en doet veel aan sport. Sinds zijn zesde levensjaar klaagt hij over



*Figuur 29*  
*Stamboom van Familie W.*  
*Voor verklaring der tekens: zie fig. 6.*

toenemende slechthorendheid. Hij gebruikt een hoorapparaat. Door collega Meyler werd de diagnose 'Alport-syndroom' gesteld. Patiënt werd in januari 1964 opgenomen in de interne kliniek voor observatie. Hij was toen 18 jaar oud. Bij opname zagen wij een lange, gezonde jongeman. De slijmvliezen waren niet anaemisch. Hij was duidelijk slechthorend. Het lichamenlijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Bloeddruk 155-105 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 16.1 gram%; haematocriet 43%; leukocyten 8900 per  $\text{mm}^3$ , normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 10-23 mm. Ureum 46 mg%. Creatininegehalte 0.68 mg%, 24-uursklaring 166 ml/minuut, totaal eiwitgehalte van het serum 5.0 gram%. Papier elektroforese: albumine 55.8%,  $\alpha_1$ -globuline 5.6%,  $\alpha_2$ -globuline 14.2%, beta-globuline 15.0%, gamma-globuline 9.4%. Immuno elektroforese: anti-normaal menselijk serum: geen afwijkingen; anti-gamma-globuline serum: geen afwijkingen; agar gel-elektroforese: geen afwijkingen. Cholesterol 317 mg%, totale lipiden 1150 mg%, fosfolipiden 523 mg%. Natrium 141 maeq per liter, kalium 4.1 maeq per liter, chloor 101.0 maeq per liter, calcium 9.4 mg%, fosfaat 3.8 mg%, pH veneus bloed 7.38, standaard bicarbonaat 28 maeq per liter, L.E.-cellen negatief, anti-kern factoren: negatief, anti-perinucleaire faktor: negatief. Urine: albumine +++, sediment 30-40 erythrocyten per gezichtsveld; enkele korrelcilinders. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: 6-8 gram. De eiwituitscheiding in de urine was (bij herhaling) 'a-selectief'. Urinekweek: steriel. Aminozurenuitscheiding in de urine per 24 uur: 1340 mg. Aminozurespectrum: normaal beeld. Hydroxyproline-uitscheiding per 24 uur: 33 mg. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Pirquet: negatief. Intraveneus pyelogram: geen afwijkingen. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Audiogram: perceptieve slechthorendheid met het grootste verlies in het hoge tonengebied (zie figuur 30).



*Figuur 30*  
Audiogram van K.V. (fam. W., III.4) op 9-, 14- en 18-jarige leeftijd.  
Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding





*Figuur 31*

*Twee glomeruli uit biopsie-preparaat van K.V. (fam. W., III,4).*

*Beide glomeruli tonen celrijke haardjes en littkens.*

*Eén toont tevens een adhaesie. PAS 500x*

Er werd een nierbiopsie verricht (192007). De biopsie bevat 12 glomeruli, waarvan er twee hyalien zijn. De overige tien zijn in het algemeen fors van afmetingen; bijna alle hebben focale celrijke haardjes of littkens (zie figuur 31 en 32); er zijn vele adhaesies en er is bij enkele pericapsulaire fibrose. De vaatjes vertonen een verdikte wand. Er zijn enkele kleine kalkneerslagen. Tubulusatrofie is in aanzien-



*Figuur 32 zie figuur 31*

lijke mate aanwezig. Het interstitium is toegenomen; hierin liggen veldjes met schuimcellen, omgeven door een basale membraan; ook komen een viertal haarden voor met kristal-uitsparingen omgeven door reuscellen. Het is het beeld van locale focale glomerulonefritis, waarbij bijzonder veel glomeruli in dit punctaat aangetast zijn.

In verband met het lage totale eiwitgehalte en de proteïnurie werd besloten patiënt te behandelen met corticosteroïden (prednison 40 mg daags) en een eiwitrijk dieet. Dit had geen gunstig resultaat. De eiwituitscheiding in de urine nam toe tot gemid-



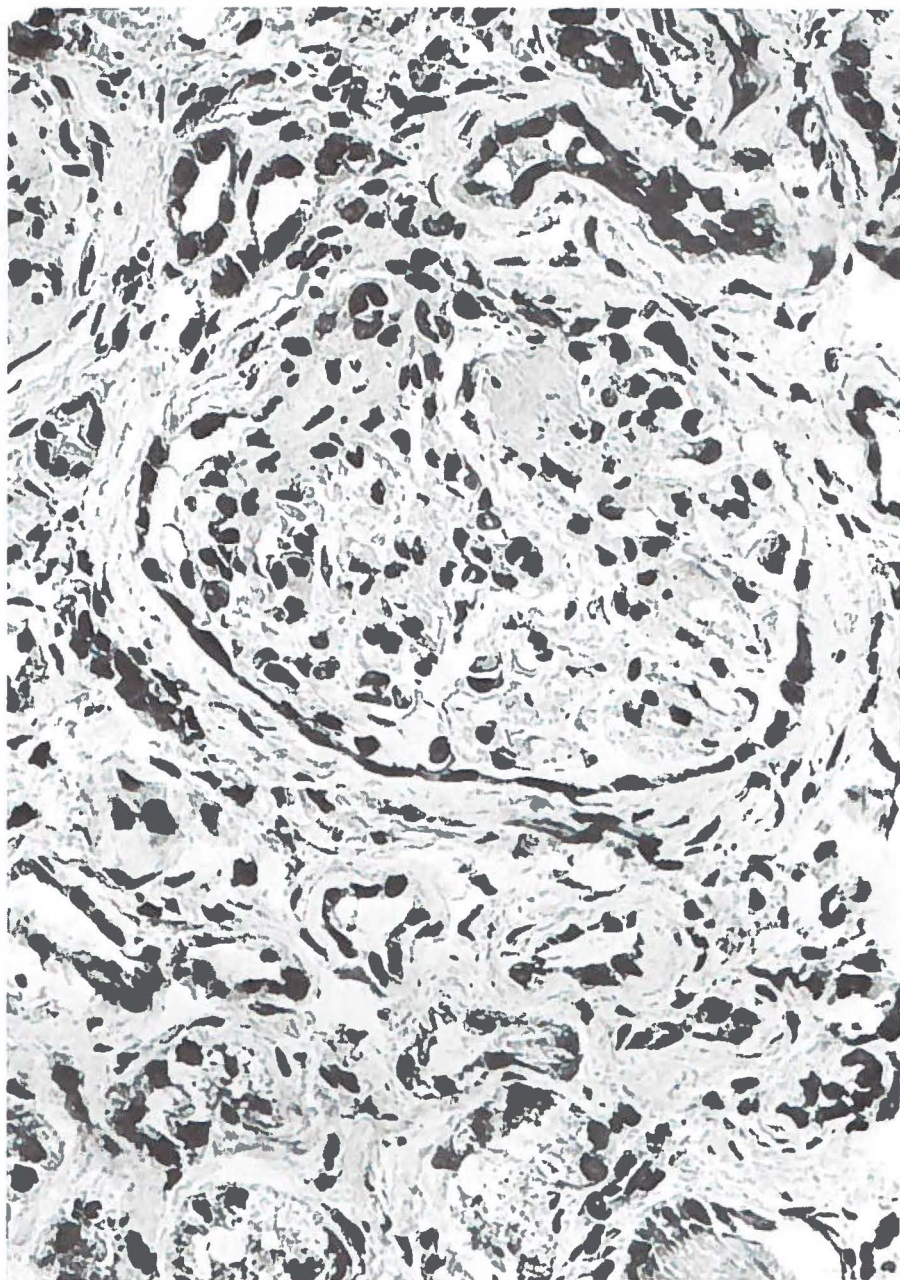


**Figuur 33**

*Nierweefsel uit tweede biopsie van K.V. (fam. W., III.4).*

*Er bestaat een duidelijke toename van de afwijkingen, in vergelijking met de eerste biopsie (zie fig.31 en 32). De glomeruli tonen een duidelijke pericapsulaire fibrose. De aanvankelijke focale afwijkingen zijn thans vrijwel diffuus aanwezig. Ook zijn er hyaliene glomeruli. Er bestaat een duidelijke tubulus-atrofie, interstitieel infiltraat en een duidelijke uitgesproken arteriosclerose. H&E 200x en 500x*

deld 15 g per 24 uur. Het totale eiwitgehalte van het serum daalde tot 4,1 gram%, terwijl de papierelektroforese geen veranderingen vertoonde. Tevens ontstonden er oedemen. De bloeddruk steeg tot 170-190 mm Hg, systolisch en 110-125 mm Hg, diastolisch. De nierfuncties bleven aanvankelijk ongestoord. Het urinesediment bevatte constant 15-20 erythrocyten en enkele korrelcilinders per gezichtsveld. De prednison-medicatie werd langzamerhand verminderd. De oedemen werden bestreden met chloorthiazide en zoutarm dieet. Met deze medicatie werd patiënt in april 1964 ontslagen. Hij werd periodiek poliklinisch gecontroleerd. De algemene toestand bleef goed. De prednison-medicatie werd in februari 1965 geheel gestaakt. De eiwituitscheiding in de urine bedroeg gemiddeld 7-10 gram per 24 uur. De nierfuncties



*Figuur 34 zie figuur 33*



gingen echter langzamerhand achteruit. In februari 1965 bedroeg het creatininegehalte 1.66 mg%. De gemeten bloeddrukwaarde bedroeg toen systolisch 210 mm Hg, diastolisch 130 mm Hg. De sedimentsafwijkingen waren onverminderd aanwezig. Na het staken van de prednison-medicatie is de bloeddruk spontaan gedaald tot de uitgangswaarde van januari 1964. De proteïnurie bleef onverminderd aanwezig, evenals denierfunctiestoornissen. Augustus 1965: creatininegehalte van het serum 1.98 mg%; klaring 52 ml per minuut. Calcium 9.3 mg%, fosfaat 3.3 mg%. Totaal eiwitgehalte van het serum 6.41 gram%, de papierelektroforese vertoonde geen veranderingen. Cholesterol 300 mg%. Totaal lipiden 1375 mg%. Haemoglobinegehalte 14.2 gram%. In maart 1966 werd patiënt wederom opgenomen voor observatie. Het lichamenlijk onderzoek leverde geen nieuwe gezichtspunten op. Er waren geen oedemen. Bloeddruk 170-100 mm Hg. De 24-uurs creatinine-klaring bedroeg 76 ml per minuut, bij een serum-creatinine-gehalte van 2.2 mg%. Ureum 85 mg%. De eiwituitscheiding in de urine per 24 uur bedroeg 5-10 gram. De sedimentsafwijkingen, als boven beschreven, waren nog onveranderd aanwezig.

Op 8-3-1966 werd wederom een nierbiopsie verricht (22979): De geheel uit schors bestaande biopsie bevat 13 glomeruli. Naast vijf hyaliene zijn de overige acht matig toernstig afwijkend. Opvallend is bij de meeste glomeruli de uitgesproken duidelijke pericapsulaire fibrose (zie figuur 34). Er zijn ook adhaesies, hyaliene focale littekens en celrijke hardjes; de glomeruli zijn echter in hun totaliteit zo beschadigd, dat het fraaie focale karakter, zoals in de biopsie van januari 1964, minder duidelijk is. De snelle progressie is opvallend. Er is veel tubulusatrofie, interstitieel infiltraat en een duidelijke graad van arteriolasclerose (zie figuur 33). Vijf kalkmeerslagen worden gevonden, zowel in het interstitium als in tubuluslumina. Schuimcellen en hardjes met kristaluitsparingen zijn er niet. Diagnose: glomerulonephritis chronica.

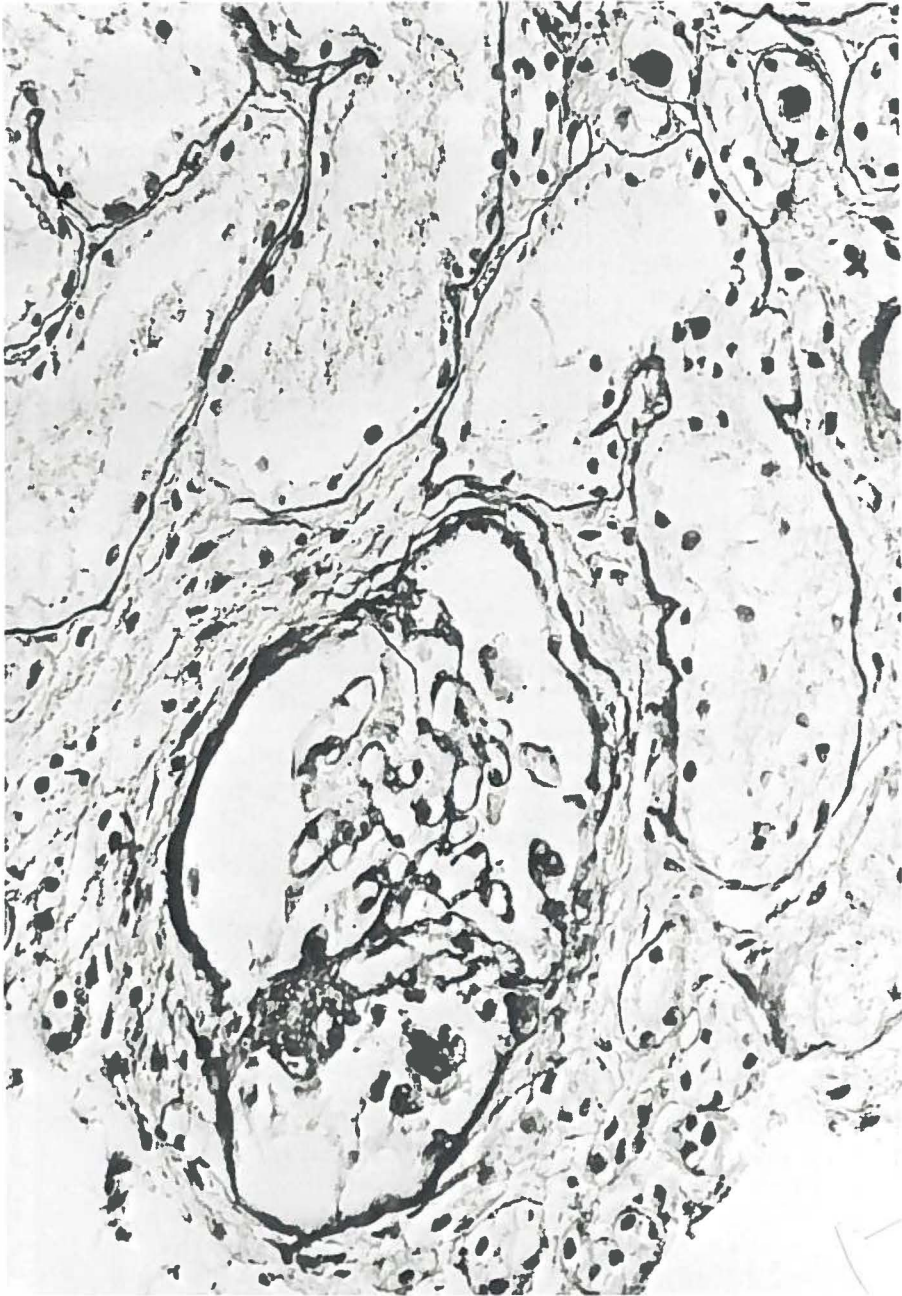
Epicrise: Sinds de leeftijd van 9 maanden lijdt patiënt aan een microscopische haematurie en proteïnurie. Bij intercurrente ziekten wordt de haematurie steeds gedurende enige dagen macroscopisch. De microscopische anatomie van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, vertoonde aanvankelijk het beeld van chronische focale locale glomerulonefritis. Sinds zijn zesde levensjaar klaagt patiënt over een langzaam toenemende slechthorendheid, welke op een perceptie-stoornis blijkt te berusten. Behandeling met prednison, in verband met de proteïnurie en het lage serum-eiwitgehalte, had een duidelijk ongunstig effect. Tijdens deze behandeling nam de proteïnurie toe, de nierfuncties verminderden en de bloeddruk steeg. Na het staken van de prednison-medicatie is de bloeddruk weer gedaald tot de uitgangswaarde; de nierfuncties herstelden zich niet. Bij herhaling van de nierbiopsie, 14 maanden na de eerste biopsie, blijkt er een duidelijke toename te bestaan van de pathologische-anatomische afwijkingen. Deze afwijkingen zijn thans ook meer diffuus aanwezig.



*Figuur 35*

*Glomeruli uit biopsie van E. V. (fam. W., III.5).*

*Beide glomeruli tonen celrijke axiale gebieden met duidelijke toename van PAS-positief materiaal. Er bestaat tevens een kapsel-adhaesie. PAS 500x*



*Figuur 36 zie figuur 35*



E.V., geboren 23-5-1939, statusnummer 48823, stamboomnummer III.5

Op tweejarige leeftijd (1941) plaste patiënte plotseling helder rode urine. Voorzover de moeder zich kan herinneren, gingdit niet met andere klachten gepaard. De huisarts stelde haematurie en proteïnurie vast. Op zijn advies heeft patiënte thuis enige weken bedrust gehouden. Er ontstonden in de volgende jaren steeds weer recidieven van de macroscopische haematurie, meestal tijdens een intercurrente ziekte. Adenotomie en tonsilectomie brachten hierin geen verbetering. Het is ons niet bekend, oftussen de aanvallen van macroscopische haematurie de urine wel eens werd gecontroleerd. De anamnese gaf hieromtrent geen opheldering. De aanvallen van macroscopische haematurie traden eens in de twee à drie jaren op. De frequentie was veel geringer dan bij haar broer K.V. (zie boven). In 1954 werd zij gezien door collega H.F. Wiers, kinderarts te Groningen. De directe aanleiding tot het consulteren van de kinderarts was een val van een paard, waarna patiënte heftige pijn kreeg in de rechter lumbaalstreek en zij bloederige urine produceerde. Haar klachten verdwenen spontaan na enige dagen. Collega Wiers vond bij het lichamelijk onderzoek geen afwijkingen.

Laboratoriumgegevens (1954): Urine: albumine +, sediment: een matige hoeveelheid erythrocyten. Fenolrooduitscheiding 100%. Ureumklaring 67%, concentratieproef s.g. 1022, verdunningsproef s.g. 1001. Bloedbezinkingssnelheid 8 mm. Intra-veneuspelogram: geen afwijkingen.

In 1958 had patiënte gedurende een korte periode lichte mictieklachten, bestaande uit strangurie en pollakisurie. Er bestond tevens een wat loom gevoel in de lumbaalstreek. Voorzover bekend werd de urine niet gecontroleerd. Haar klachten verdwenen spontaan zonder medicatie. In 1962 werd zij gezien door collega Dr. L. Meyler. Het urinesediment bevatte toen 10-15 erythrocyten per gezichtsveld, en tevens een spoor eiwit. Bij liggen verdween de proteïnurie. Concentratieproef: s.g. 1020, ureumklaring 108%. In 1963 had zij gedurende enige dagen weer lichte mictieklachten, bestaande uit strangurie. De overige anamnese leverde geen bijzonderheden op. Afgezien van bovengenoemde klachten is patiënte nimmer ernstig ziek geweest. Zij klaagt niet over slechthorendheid. Patiënte werd in 1965 voor observatie opgenomen in de interne kliniek. Bij opname zagen we een gezond mager meisje, oud 26 jaar. Het gebit was slecht onderhouden. In de rechter-bovenbuik werd bij bimanuele palpatie een gladde ronde beweeglijke weerstand gevoeld, goed bewegend met de respiratie. Bloeddruk 130-90 mm Hg. Het lichamelijk onderzoek leverde overigens geen afwijkingen op.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 11.8 gram%; haematocriet 33%; leukocyten 7200 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie. Bloedbezinkingssnelheid 9-21 mm. Ureum 30 mg%. Creatininegehalte 0.62 mg%, 24-uursklaring 191 ml per minuut. Natrium 136 maeq per liter; kalium 4.3 maeq per liter; chloor 102,0 maeq per liter. Calcium 10.0 mg%, fosfaat 3.5 mg%, pH veneus vloed 7.40, HCO<sub>3</sub>-gehalte 26 maeq per liter, totale eiwitgehalte van het serum 7.18 gram%; papierelektroforese: albumine 51.2%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4.6%, alfa<sub>2</sub>-globuline 10.3%, beta-globuline 16.2%, gamma-globuline 17.7%. Immunoelktroforese: anti-normaal menselijk serum: geen afwijkingen; anti-gammaglobuline serum: geen afwijkingen. Agar-gel-elektroforese: geen afwijkingen. Anti-kern factoren: negatief, anti-perinucleaire faktor: negatief, L.E.-cellen: negatief. Cholesterol 330 mg%, totale lipiden 1300 mg%. Urine (bij herhaling): albumine +, sediment: 5-15 erythrocyten, 2-4 leukocyten per gezichtsveld. Geen cylinders. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: negatief tot 0.5 gram.

Urinekweek: steriel. Concentratieproef: s.g. 1022, Amino-zuren-uitscheiding in de urine per 24 uur 721 mg. Amino-zuren-spectrum: geheel normaal beeld. Thorax-foto: geen afwijkingen. Intraveneus pyelogram: geen afwijkingen. Onderzoek oog-arts: geen afwijkingen. Audiogram: geen afwijkingen.

Er werd een nierbiopsie verricht (211989). De geheel uit schors bestaande biopsie bevat 13 glomeruli; één glomerulus is geheel hyalien. In een viertal andere glomeruli worden haardjes gevonden, bestaande uit celrijke axiale gebieden, of toename van PAS-positief materiaal. Er is één kapseladhaesie (zie figuur 35 en 36). De overige glomeruli zijn als normaal te beschouwen. Er is enige tubulusatrofie en toename van interstitieel weefsel; schuimcellen zijn er niet. In een aantal tubulus-lumina liggen erythrocyten. De arteriolen hebben hier en daar een duidelijk verdikte wand. De juxtaglomerulaire apparaten in enkele vasa afferentia bevatten PAS-positieve korreltjes. De diagnose moet gesteld worden op een lichte focale glomerulonefritis.

Epicrise: Sinds de leeftijd van twee jaar heeft patiënte periodiek aanvallen van macroscopische haematurie. Tussentijds werd bij verschillende onderzoeken bij herhaling een microscopische haematurie vastgesteld. De laatste vijf à zes jaren heeft zij geen aanvallen van macroscopische haematurie meer doorgemaakt. De microscopische haematurie is nog onveranderd aanwezig. Patiënte heeft een normaal audiogram. De nierfuncties zijn ongestoord. De microscopische anatomie van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, vertoonde het beeld van een lichte focale locale glomerulonefritis.

M.V.-W., geboren 6-6-1913, statusnummer 48825, stamboomnummer II.6

Als kind nooit ernstig ziek geweest. Nooit bloed bij de urine gezien. Nooit mictieklachten gehad. Op 26-jarige leeftijd, tijdens haar eerste graviditeit, werd er eiwit gevonden in de urine. Na de partus bleef de proteïnurie aanwezig, reden waarom patiënte thuis enige maanden bedrust heeft gehouden op advies van haar huisarts. Dit had geen enkel resultaat. Ook na de mobilisatie bleef de proteïnurie onverminderd aanwezig. De urine werd tot 1950 periodiek door de huisarts gecontroleerd. Steeds werd hierin eiwit gevonden. Aangezien patiënte geheel klachtenvrij was, heeft zij na 1950 de huisarts niet meer bezocht voor controle van de urine. De beide zwangerschappen verliepen overigens geheel ongestoord. De laatste jaren klaagt patiënte over hoofdpijn. De huisarts vond verhoogde bloeddruk, reden waarom hij haar behandelde met reserpine. Tevens heeft zij de laatste jaren des avonds wat opgezette enkels. Geen klachten over kortademigheid; geen nycturie.

Patiënte werd in 1965 voor observatie opgenomen in de interne kliniek. Bij opname zagen wij een gezonde vrouw, in goede voedingstoestand. De veneuze druk was niet verhoogd. Er bestond een hoogstand van het rechter diafragma, wat overigens normaal beweeglijk was. De lever was twee vingerbreedten te palperen onder de rechter ribbenboog, de leverrand voelde normaal aan; er bestond een geringe hydrops van het rechter kniegewricht. Er waren geen oedemen aantoonbaar. Bloeddruk 190-115 mm Hg. Het overige onderzoek leverde geen afwijkingen op.

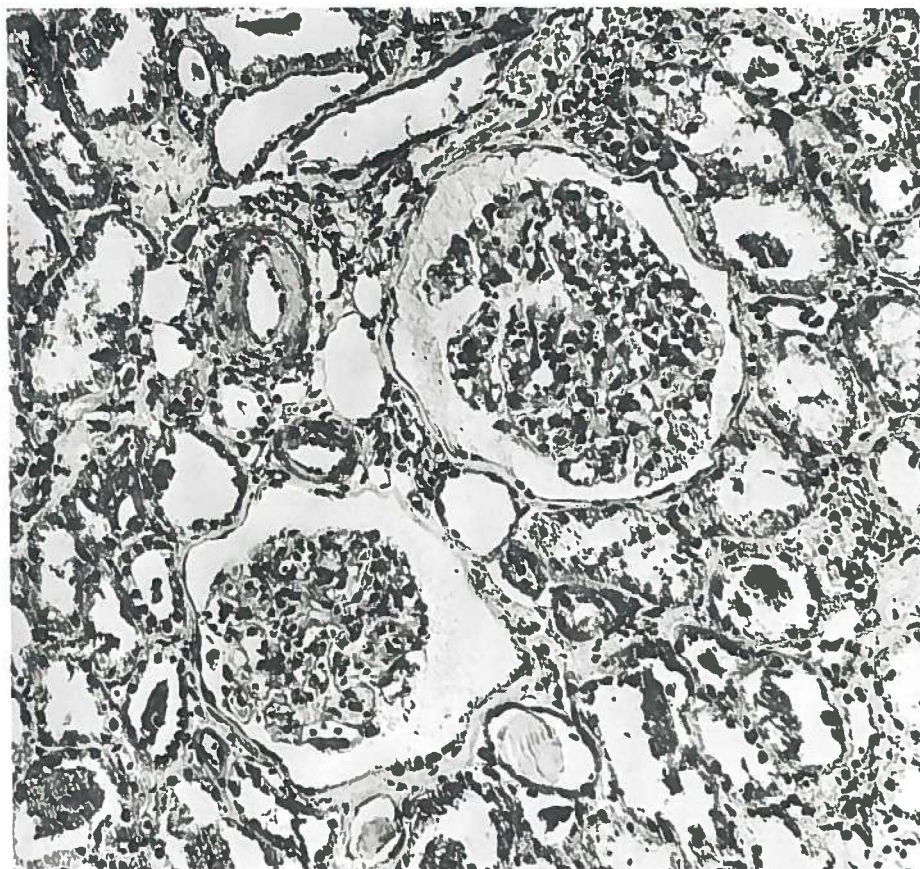
Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 15.5 gram%; haematocriet 44%; bloedbezinkingssnelheid 37-54 mm. Ureum 35 mg%. Creatinine 1.10 mg%, 24-uursklaring 60 ml per minuut. Totaal eiwitgehalte van het serum 7.37 gram%. Papierelektroforese: albumine 59.9%, alfa<sub>1</sub>-globuline 5.0%, alfa<sub>2</sub>-globuline 6.3%, beta-globuline 14.0%, gamma-globuline 14.8%. Anti-kern factoren: negatief. Anti-perinucleaire faktor: negatief. L.E.-cellen: negatief. Reuma-serologie: negatief. Anti-streptolysine-titer: 100 E per ml. Cholesterol 310 mg%, totale lipiden 1225 mg. Leverfuncties: ongestoord. Immuno-elektroforese: anti-normaal menselijk serum: geen afwijkingen; anti-gammaglobuline serum: geen afwijkingen. Agar-gel-elektroforese: geen afwijkingen. Natrium 138,5 maeq per liter, kalium 4,30 maeq per liter, chloor 103,0 maeq per liter. Calcium 9.6 mg%, fosfaat 3.8 mg%. Alkalische fosfatase 10,0 E. Thymol-troebelingstest 0.7 E. Circulatietijd: 12 seconden. Urine (bij herhaling): albumine ++, sediment 2-5 erythrocyten, 5-20 leukocyten per gezichtsveld; eenmaal werden enkele hyaliene cylinders waargenomen. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: 0,50-1 gram. Urinekeelweek: steriel. Amino-zurenuitscheiding in de urine per 24 uur: 522 mg. Amino-zurenspectrum: normaal beeld. Concentratieproef: s.g. 1020. Orthostatistische proef: negatief. Thoraxfoto: elongatio aortae, prominierende aortaknop. Hoogstand van de rechter diafragma koepeel. Overigens werden aan hart en longen geen afwijkingen gevonden. Elektrocardiogram: coronaire insufficiëntie. Intra-veneus pyelogram: geen afwijkingen. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Audiogram: rechts een gering verlies van 30 db bij 4000 Hz. en 50 db bij 8000 Hz. Links waren er geen afwijkingen. Het audiogram werd niet als afwijkend beschouwd.

Er werd een nierbiopsie verricht (212041). Van de 18 glomeruli in deze biopsie zijn er vijf totaal hyalien. Een klein aantal van de overige glomeruli is diffuus of focaal te celrijk (zie figuur 37). De vaten zijn arteriolo-sclerotisch verdikt. Een aantal tubuluslumina bevat erythrocyten. Er zijn dus duidelijke arteriolo-sclerotische veranderingen en hyaliene glomeruli. Vanwege de soms iets te celrijk lijkende glomeruli kan de diagnose focale locale glomerulonefritis overwogen worden. Zekerheid hieromtrent is er echter niet.

Epicrise: Bij een 51-jarige vrouw werd op 26-jarige leeftijd een proteïnurie vastgesteld door de huisarts. Bij periodieke controle van de urine bevatte deze steeds eiwit. Wij vonden tevens (bij herhaling) geringe sedimentsafwijkingen (erythrocyten, leukocyten). De nierfuncties zijn ongestoord. Het audiogram werd als normaal geïnterpreteerd. De microscopische anatomie van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, vertoonde mogelijk het beeld van een lichte vorm van focale locale glomerulonefritis.

#### Overige familieleden:

Bij het onderzoek van de overige familieleden werden geen afwijkingen vastgesteld. I.1 en I.2 overleden beiden op hoge leeftijd. De doodsoorzaak is onbekend. II.1 overleed tengevolge van een appendicitis. De familieleden, die door ons niet konden worden onderzocht, waren volgens de hetero-anamnese geheel gezond.



*Figuur 37*

*Nierweefsel uit biopsie van M.V.-W. (fam. W., II.6).*

*Deze glomeruli lijken te celrijk te zijn. De ruimte van Bowman bevat eiwit-achtig materiaal. De vaten vertonen lichte arteriolasclerotische veranderingen. H&E 200x*

#### Samenvatting van familie W.

Bij twee kinderen, geboren uit dezelfde moeder, werd vanaf de eerste levensjaren een proteïnurie gevonden en haematurie, die periodiek, in paroxysmale aanvallen, macroscopisch werd. Bij het stijgen van de leeftijd nam de frequentie van de aanvallen af. De mannelijke patiënt, oud 19 jaar, vertoont thans duidelijke nierfunctiestoornissen. Hij heeft tevens een langzaam toenemende perceptieve slechthorendheid. Bij de moeder werd op 26-jarige leeftijd een proteïnurie vastgesteld. Ook bij

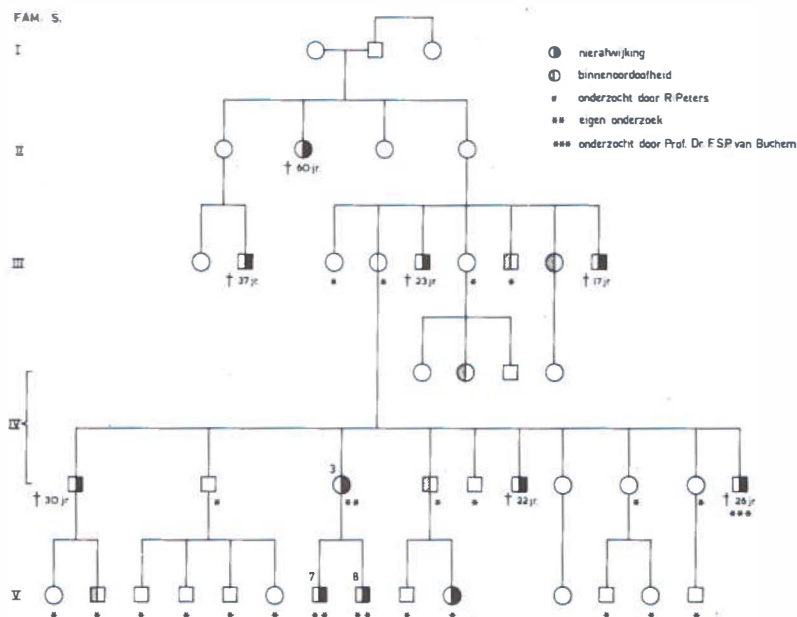


haar bestaan geringe sedimentsafwijkingen (erythrocyten, leukocyten). Bij alle drie patiënten vertoonde het histologische beeld van het nierweefsel kenmerken van focale locale glomerulonefritis.

Conclusie: Een moeder, haar zoon en haar dochter lijden allen aan hereditaire nefritis (Alport).

## 5 FAMILIE S.

Dank zij de medewerking van collega R. Peters, kinderarts te Leerdam, destijds te Groningen, waren wij in staat drie familieleden te onderzoeken uit de familie, die door hem werd geobserveerd, en waarvan hij in 1964 de resultaten publiceerde. De gegevens vermeld in figuur 38 zijn vrijwel geheel overgenomen uit zijn publikatie. De personen gemerkt met \*\* werden door ons opnieuw onderzocht, van wie één klinisch (V.7). De patiënt gemerkt met \*\*\* werd onderzocht door Prof. Dr. F. S. P. van Buchem. De gegevens omtrent deze patiënt werden door hem apart gepubliceerd (1965).



*Figuur 38*

*Stamboom van Familie S.*

*De gegevens werden ontleend aan de publikatie van R. Peters (1964).*

### Ziektegeschiedenissen:

A.S.-K., geboren 22-3-1922, statusnummer 52708, stamboomnummer IV.3

Zij is nooit ernstig ziek geweest. Als kind nooit bloed bij de urine gezien. Tijdens de eerste graviditeit werd eiwit in de urine gevonden. De zwangerschap verliep overigens normaal. Wel hield zij toen op advies van haar huisarts een zoutarm dieet. Enkele jaren na deze graviditeit werd patiënt gedurende een korte tijd opgenomen in een ziekenhuis wegens mictieklachten en macroscopische haematurie. Omtrent de tweede graviditeit zijn geen bijzonderheden bekend. In 1962 werd door collega Peters bij het familie-onderzoek een proteïnurie en een microscopische haematurie vastgesteld (2-5 erythrocyten per gezichtsveld). Het cholesterolgehalte bedroeg destijds 333 mg%, ureum 34 mg%, creatinine 0.78 mg%. Totale eiwitgehalte van het serum 6.6 gram%. Papierelektroforese: albumine 59.8%, alfa<sub>2</sub>-globuline 10.4%, gamma-globuline 13.1%. Tevens werden afwijkingen op het audiogram vastgesteld. Patiënte is wat slechthorend aan het linkeroor. Wij zagen patiënte in november 1965. Het lichamelijk onderzoek leverde bij deze dikke gezond uitziende vrouw geen afwijkingen op. Bloeddruk 180-100 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: ureum 43 mg%, creatinine 1.20 mg%, totaal eiwit van het serum 7.10 gram%. Papierelektroforese: albumine 65.0%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4.4%, alfa<sub>2</sub>-globuline 7.5%, beta-globuline 10.6%, gamma-globuline 12.5%. Cholesterol 315 mg%, totale lipiden 1100 mg%. Urine: albumine ++, esbach 5%, sediment: veel epitheelcellen, enkele leukocyten, geen erythrocyten. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Audiogram: gering gehoorverlies van 20-40 db over het gehele onderzochte toongebied van het linkeroor. Het rechter oor vertoont geen afwijkingen. Deze afwijkingen werden door ons niet als afwijkend, in de zin van slechthorendheid, behorende bij hereditaire nefritis (Alport), geïnterpreteerd. Patiënte weigerde uitgebreider onderzoek.

Epicrise: Bij een 43-jarige vrouw werd een duidelijke proteïnurie vastgesteld, die ook reeds in 1962 werd gevonden, evenals in haar eerste zwangerschap.

T.S., geboren 23-4-1958, statusnummer 52518, stamboomnummer V.8

Patiënt werd in 1961 opgenomen in de kinderkliniek te Groningen. Hij was sinds enkele weken hangerig en vervelend. Het was de moeder opgevallen, dat de urine in wisselende mate rood van kleur was. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 125-70 mm Hg.

Laboratoriumgegevens (1961): Bloed: haemoglobine 12.3 gram%, leukocyten 7100 per mm<sup>3</sup>, differentiatie: relatieve lymfocytose. Bloedbezinkingssnelheid 10-24 mm. Ureum 30 mg%, creatinine 0.40 mg%, calcium 10.2 mg%, fosfaat 5.3 mg%, cholesterol 196 mg%. Eiwitgehalte van het serum 6.8 gram%. Papierelektroforese: albumine 66%, alfa<sub>1</sub>-globuline 3.1%, alfa<sub>2</sub>-globuline 13.7%, beta-globuline 11.9%, gamma-globuline 5.3%. Urine: albumine negatief, sediment bij herhaling 10-20 erythrocyten per gezichtsveld. Amino-zurenuitscheiding in de urine: normaal. Amino-zuurspectrum: geen afwijkingen. Intra-veneus pyelogram: geen afwijkend beeld.



Wij zagen patiënt in 1965. Hij was toen zeven jaar oud. De moeder vertelde, dat patiënt vaak last heeft van bronchitis. Tijdens iedere luchtweginfectie is de urine rood van kleur. De huisarts (collega A.C.Schenk, Gorredijk) berichtte ons, dat hij meermalen tijdens een luchtweginfectie een macroscopische haematurie had vastgesteld. Wanneer patiënt weer hersteld is, blijft steeds microscopische haematurie aanwezig. Patiënt klaagt niet over slechthorendheid. Het lichamelijk onderzoek leverde bij deze gezond uitziende en normaal ontwikkelde jongen geen afwijkingen op. Bloeddruk 120-80 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: ureum 43 mg%, creatinine 0.74 mg%, totaal eiwitgehalte van het serum 7.10 gram%. Papierelektroforese: albumine 63.2%,  $\alpha_1$ -globuline 5.3%,  $\alpha_2$ -globuline 10.2%, beta-globuline 12.4%, gamma-globuline 8.9%. Cholesterol 200 mg%. Urine: albumine negatief, sediment meer dan 40 erythrocyten per gezichtsveld. Audiogram: geen afwijkingen. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Uitbreider onderzoek werd door de ouders geweigerd.

Epicrise: Van een gezonde zevenjarige jongen is bekend, dat hij sinds zijn derde levensjaar lijdt aan microscopische haematurie, die in paroxysmale aanvallen macroscopisch wordt, meestal tijdens een intercurrente infectie. De nierfuncties zijn, voorzover kon worden nagegaan, geheel normaal. Het audiogram is niet afwijkend.

J.S., geboren 2-4-1946, statusnummer 52832, stamboomnummer V.7

Vóór 1957 is patiënt altijd gezond geweest. In 1957 ontdekte hij - toen elf jaar oud - dat de urine rood van kleur was. Enkele dagen tevoren had hij enige dagen keelpijn gehad en zich tevens ziek gevoeld. Voorzover hij zich kan herinneren, had hij verder geen klachten. De huisarts vond rode bloedlichaampjes in de urine, reden waarom hij werd behandeld met penicilline-injecties, bedrust en een zoutarm dieet. Na drie dagen was de haematurie macroscopisch verdwenen. Enige weken na het begin van de haematurie werd hij door een kinderarts gezien (collega Dr.B.Dijkstra, Heerenveen). Het lichamelijk onderzoek leverde destijds geen afwijkingen op. Bloeddruk 120-85 mm Hg.

Laboratoriumgegevens (1957): Haemoglobinegehalte 87%, ureum 11 mg%. Urine: albumine: spoor; sediment: vrij veel erythrocyten. Bloedbezinking 24-46 mm. Enige weken daarna, bij controle, bevatte het urine-sediment nog steeds erythrocyten.

In 1958 kreeg hij wederom plotseling macroscopische haematurie, gedurende enige dagen. Dit ging, voorzover hij zich kan herinneren, zonder andere verschijnselen gepaard. Daarna werd een tonsilectomie verricht. De aanvallen van macroscopische haematurie hebben zich daarna niet meer herhaald. De urine werd sindsdien niet meer gecontroleerd. In 1962 werd deze patiënt onderzocht door collega Peters. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. De urine bevatte eiwit, het sediment 10-12 erythrocyten per gezichtsveld.

In 1965 werd hij wegens 'afwijkingen in de urine' afgekeurd voor een betrekking. In datzelfde jaar werd hij wel goedgekeurd voor militaire dienst. Na in diensttreding maakte hij de militaire arts attent op zijn urine-afwijkingen. Er werd een lichte proteïnurie vastgesteld. Het urinesediment bevatte 25-40 erythrocyten en 2-3 korrelcilinders per gezichtsveld. Na overleg werd hij voor observatie opgenomen in de

interne kliniek te Groningen. Afgezien van bovengenoemde klachten leverde de anamnese geen bijzonderheden op. Hij heeft geen roodvonk gehad; geen mictieklachten. Geen last van slechthorendheid. Het lichamelijk onderzoek van deze gezond uitziende jongeman leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 130-80 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobine 15,1 gram%; haematocriet 42%; leukocyten 7300 per  $\text{mm}^3$ , normale differentiatie. Thrombocyten 242.000 per  $\text{mm}^3$ . Bloedbezinking 14-32 mm. Ureum 34 mg%. Creatinine 0,84 mg%; 24-uursklaring: 116 ml/minuut. Natrium 140,0 miliequivalent per liter, kalium 4,48 m.aeq per liter, chloor 100,9 m.aeq per liter. Calcium 10,0 mg%, fosfaat 3,6 mg%, urinezuur 4,6 mg%, pH veneus bloed 7,41. Standaardbicarbonaatgehalte 24 m.aeq per liter. Totaal eiwitgehalte 6,60 gram%. Papierelektroforese: albumine 56,6%,  $\alpha_1$ -globuline 7,2%,  $\alpha_2$ -globuline 13,1%, beta-globuline 12,8%, gamma-globuline 10,3%. Immuno-elektroforese: geen bijzonderheden. Anti-kern factoren: negatief. Anti-perinucleaire faktor: negatief. L.E.-cellen: negatief. Rheumaserologie: negatief. Reactie van Wasserman: negatief. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen. Cholesterol 262 mg%, totale lipiden 850 mg%. Urine: albumine +, sediment (bij herhaling): 5-25 erythrocyten per gezichtsveld, sporadisch een leukocyt, geen cylinders. De eiwituitscheiding in de urine was 'a-selectief'. Orthostatische proef: negatief. Hydroxyprolineuitscheiding in de urine per 24 uur: 43 mg. Prolinegehalte van het serum (semi-kwantitatief bepaald met behulp van hoogspanningselektroforese): niet verhoogd. Urinekweek: steriel. Amino-zurenuitscheiding in de urine per 24 uur: 330 mg. Amino-zurespectrum: normaal beeld. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Pirquet: positief. Audiogram: geen afwijkingen. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen.

Er werd een nierbiopsie verricht (220455). De ruim 20 glomeruli bevattende nierbiopsie bestaat geheel uit schors. Eén glomerulus is geheel hyalien. De overige zijn vrijwel alle normaal. Slechts één glomerulus heeft teveel PAS-positief materiaal in de axiale gebieden en is tevens diffuus te celrijk; twee andere glomeruli tonen een klein celrijk hardje, terwijl ook in één glomerulus een littekenhardje met veel PAS-positief materiaal gevonden wordt (zie figuur 39). Er is geen tubulusatrofie van enig belang; het interstitium is niet toegenomen en bevat geen schuimcellen. De vaten tonen geen arteriolosclerose, wel echter vallen de epitheloïde cellen met korrels in de vasa afferentia op. In een aantal tubuluslumina liggen erythrocyten. De afwijkingen in deze biopsie wijzen op het bestaan van een lichte vorm van een locale focale glomerulonefritis.

Epicrise: Een gezonde jongen kreeg op elfjarige leeftijd, in aansluiting aan een keelontsteking, gedurende enige dagen macroscopische haematurie. Er werd toen tevens een proteïnurie gevonden. De macroscopische haematurie heeft zich een jaar later nog eenmaal herhaald. Bij iedere controle van de urine werden, sinds de eerste aanval van macroscopische haematurie, erythrocyten in het urinesediment en een proteïnurie gevonden. Patiënt is overigens geheel gezond. De nierfuncties zijn geheel normaal. Het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, toonde bij microscopisch-anatomisch onderzoek het beeld van een lichte vorm van locale focale glomerulonefritis. Het audiogram is geheel normaal.



*Figuur 39*

*Glomerulus uit biopsie van J.S. (fam. S., V.7).*

*Deze glomerulus toont een littekentje met veel PAS-positief materiaal. PAS 500x*

Overige familieleden:

Hiervoor verwijzen wij naar de publikaties van Peters (1964) en van Van Buchem en Beetstra (1965). Door ons werden, behalve de drie bovenbeschreven familieleden, geen personen uit de familie S. onderzocht.

Conclusie: De drie bovenbeschreven patiënten, een moeder en haar twee zonen lijden allen aan hereditaire nefritis (Alport).

J.H.B., geboren 19-2-1951, statusnummer 45467

Op achtjarige leeftijd kreeg patiënt plotseling macroscopische haematurie. Hij was tevoren niet ziek geweest. Aanvankelijk werd hij opgenomen op een chirurgische afdeling. Bij cystoscopie werden geene duidelijke afwijkingen vastgesteld; daarna kwam hij onder behandeling van een internist (collega A.E.V.Hillebrand te Tegelen). Bij onderzoek destijds (1959) werd een niet-zieke jongen gezien met talrijke erwtgrote klieren in hals en oksels. De tonsillen waren fors. Er bestonden geen oedemen. Hart en longen vertoonden geen bijzonderheden. Lever en milt werden niet gevoeld. Er was geen slagpijn in de nierloges.

Laboratoriumonderzoek (1959): Anti-streptolysine-titer 400 E. Keeluitstrijk: geen hemolytische streptococci. Bloedureumgehalte: 22 mg%. Ureumklaring: 58%. Intra-veneus pyelogram: geen afwijkingen. Urine: macroscopisch bloed. Urine-kweek: steriel. Na enige dagen was het macroscopisch aspect van de urine weer normaal. Het sediment bevatte echter bij microscopisch onderzoek steeds een wisselende hoeveelheid erythrocyten. Tevens bestond er een proteïnurie. De diagnose werd gesteld op 'subchronische nefritis'. Onder bescherming van antibiotica werd een tonsilectomie verricht. De volgende jaren genoot hij een geheel normale gezondheid. De microscopische afwijkingen in de urine bleken, bij periodieke controle, steeds aanwezig te zijn.

Op elfjarige leeftijd trad, tijdens een periode met koorts, wederom macroscopische haematurie op. Deze afwijkingen verdwenen na enige dagen weer spontaan. Op 13-jarige leeftijd kreeg hij, na 'griep', wederom een kortdurende periode van macroscopische haematurie. Hij was overigens niet ziek; de bloeddruk bedroeg 140-95 mm Hg. Er waren geen oedemen. Er bestond tevens een sterk uitgesproken proteïnurie (Esbach 12‰). Een orthostatische faktor van de proteïnurie kon niet worden aangetoond. Bloedureumgehalte en serumcreatininegehalte waren resp. 25 mg% en 0.4 mg%. Haemoglobinegehalte 13.8 gram%. Totaal eiwitgehalte van het serum: 5.1 gram%. Papierelektroforese: albumine 64.3%,  $\alpha_1$ -globuline 3.4%,  $\alpha_2$ -globuline 11.4%, beta-globuline 12.8%, gamma-globuline 8.1%. Het intra-veneuze pyelogram vertoonde wederom geen afwijkingen.

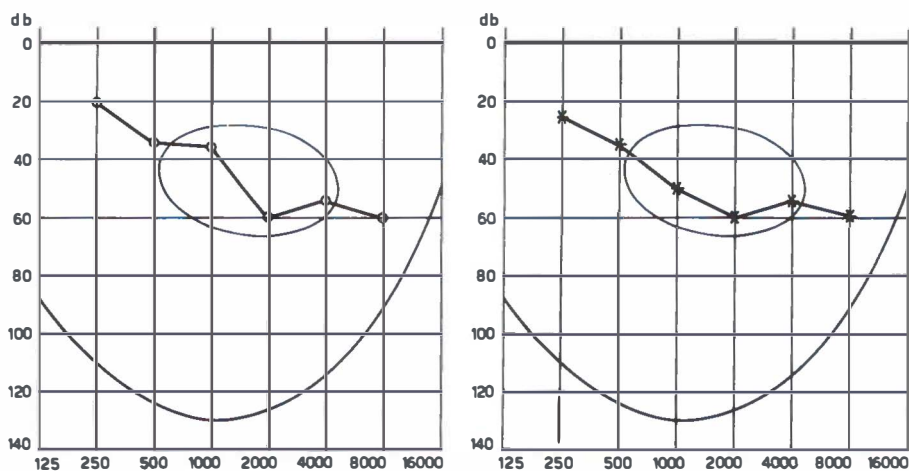
Voor nader onderzoek werd hij opgenomen in de interne kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Bij opname werd een volkomen gezonde 13-jarige jongen gezien, die echter duidelijk slechthorend was. Hij had nooit een middenoorontsteking doorgemaakt. Anamnestic waren er geen aanknopingspunten voor deze slechthorendheid. De slechthorendheid was reeds op jonge leeftijd ontstaan en was langzaam progressief. In de familie kwam verder geen slechthorendheid voor. Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. De keel vertoonde een rustig aspect; er bestonden geen oedemen. Bloeddruk 125-85 mm Hg.

Laboratoriumonderzoek: Bloed: haemoglobinegehalte 14.2 gram%; haematocriet 42%; leukocyten 6500 per  $\text{mm}^3$ , normale differentiatie; trombocyten 252.500/ $\text{mm}^3$ , bloedbezinkingssnelheid 6-13 mm. Ureum 24 mg%, creatinine 0.52 mg%, klaring 98 ml/per minuut. Natrium 142.5 m.aeq per liter, kalium 4.66 m.aeq per liter, chloor 104.2 m.aeq per liter, calcium 9.0 mg%, fosfaat 4.9 mg%, alkalische fosf.: 30.5 E. Totale eiwitgehalte van het serum: 5.8 gram%. Papierelektroforese: albumine 59.3%,  $\alpha_1$ -globuline 4.4%,  $\alpha_2$ -globuline 11.7%, beta-globuline 14.8%, gamma-globuline 9.8%. Anti-streptolysine-titer 200 E per ml. Keeluitstrijk: geen

pathogene micro-organismen; bloedstollingsmechanisme: geheel normaal. Urine (bij herhaling): albumine ++; eiwituitscheiding per 24 uur: 2.1-4.1 gram; reductie: negatief; sediment: 10-40 erythrocyten per gezichtsveld, enkele leukocyten, enkele hyaliene- en korrelcilinders; aminozurenuitscheiding in de urine: 737 mg per 24 uur, aminozurespectrum: geheel normaal patroon. Audiogram: zuivere symmetrische perceptieve slechthorendheid (zie figuur 40).

Er werd een nierbiopsie verricht (205506). Deze toont een zeer geringe toename van PAS-positief materiaal in de axiale gebieden van enkele der 13 aanwezige glomeruli. Enkele ruimten van Bowman bevatten eiwitachtig materiaal. In een verzamelmuisje worden erythrocyten gevonden en een erythrocyten-cylinder. Naast een grote arterie ligt een aanzienlijk rondcelinfiltraat. De biopsie toont het beeld, dat als 'minimale afwijking' is te karakteriseren. Membraneuze veranderingen lijken er niet te bestaan.

Epicrise: Een geheel gezonde jongen krijgt op achtjarige leeftijd plotseling een macroscopische haematurie, welke zich spontaan na enige dagen herstelt. Microscopisch blijft echter de haematurie steeds aanwezig. De aanvallen van macroscopische haematurie herhalen zich nog enige malen. Ondanks uitgebreid onderzoek wordt geen oorzaak gevonden voor de haematurie. De patiënt heeft bovendien sinds vele jaren een toenemende symmetrische perceptieve slechthorendheid. Het microscopisch-anatomisch beeld van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, vertoont afwijkingen, waarop de diagnose 'minimale afwijkingen' wordt gesteld.



*Figuur 40*  
Audiogram van J.H.B. op 13-jarige leeftijd.  
Verlies beengeleiding = verlies luchtgeleiding



Overige familieleden van J.H.B.

Wij waren in de gelegenheid de beide ouders en zijn twee broer te onderzoeken. Dit onderzoek leverde geen afwijkingen op. De urine bevatte bij geen van hen afwijkingen; geen van de door ons onderzochte familieleden was hardhorend. Er werden geen audiogrammen vervaardigd. Ook de overige, niet door ons onderzochte familieleden waren allen, volgens de hetero-anamnese, geheel gezond. Er komen geen nierziekten, noch doofheid, in de familie voor.

Conclusie: Haematurie, met 'minimale afwijkingen' als histologisch kenmerk van de nierafwijkingen, in combinatie met perceptieve slechthorendheid, bij een 13-jarige jongen, wiens anamnese geen aanknopingspunten geeft voor de nierafwijkingen, noch voor de perceptieve slechthorendheid, doet ons veronderstellen, dat de patiënt zeer waarschijnlijk lijdt aan hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport). (Voor uitgebreidere argumentatie verwijzen wij naar pag.103).





## HOOFDSTUK VII

### DISCUSSIE

#### 1 DISCUSSIE KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

##### A. Nierafwijkingen

Aan de hand van de literatuur-gegevens en eigen waarnemingen, willen wij de klinische kenmerken, optredende bij hereditaire nefritis (Alport) in het kort nog eens puntsgewijs memoreren.

1 De klinische verschijnselen van hereditaire nefritis (Alport) zijn allerm minst specifiek. De diagnose is dan ook niet gemakkelijk te stellen op het klinische beeld alleen.

Bovendien is het klinische beeld van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) niet uniform, wat zowel blijkt uit onze eigen patiënten, als ook uit in de literatuur beschreven patiënten. Lang niet alle patiënten voldoen aan de 'klassieke' beschrijving van Guthrie (1902). Bij een aantal patiënten, vooral vrouwelijke, wordt de ziekte pas bij een gericht onderzoek ontdekt aan de hand van (herhaald) urine-onderzoek, waarbij dan microscopische sediments-afwijkingen of uitsluitend een geringe proteïnurie als enige klinische uiting worden gevonden. Deze afwijkingen zijn zo weinig specifiek, dat ze, ons inziens, uitsluitend als symptomen van hereditaire nefritis (Alport) mogen worden beschouwd, indien er een duidelijk positieve familie-anamnese bestaat. Bij deze patiënten bestaat dus uiteraard de kans, dat de diagnose 'hereditaire nefritis (Alport)' wordt gemist. Anderzijds bestaat het gevaar, dat geringe sediments-afwijkingen bij vrouwelijke leden uit een familie, waarin hereditaire nefritis (Alport) voorkomt, door een ijverige, doch niet te kritisch ingestelde onderzoeker bij een eenmalig onderzoek ten onrechte als pathologisch worden geduid. Mogelijk is dit een verklaring voor het feit, dat sommige onderzoekers een overmaat vinden aan vrouwelijke lijdens (zie discussie erfelijkheid, pag. 108 e.v.).

2 Bij alle patiënten vertoont de nierziekte een zeer chronisch verloop. Bij vrijwel alle patiënten ontstaan de symptomen op jonge leeftijd. De afwijkingen in de urine blijven gedurende vele jaren de enige uitingvorm van hereditaire nefritis (Alport). Daarna vermindert bij de man-

nelijke patiënten zeer geleidelijk de nierfunctie. Het overlijden, ten gevolge van nier-insufficiëntie, treedt dan ook pas vele jaren na het eerste begin van de ziekte op (tweede of derde decennium).

Het verschil in het ziekte-verloop tussen mannelijke en vrouwelijke lijders aan hereditaire nefritis (Alport) is opmerkelijk en vormt, naar onze mening, een bijzonder kenmerk van deze ziekte. In het algemeen verandert de prognose quoad vitam bij vrouwelijke lijders niet of nauwelijks, dit dus in duidelijke tegenstelling met de prognose van mannelijke lijders.

3 Een aantal onderzoekers stelden bij sommige patiënten een verhoogde fractie van het alfa<sub>2</sub>-globuline vast in het eiwitspectrum. Ook wij deden bij enige van onze patiënten deze waarneming. Bij sommigen van onze patiënten bestaat er een duidelijke correlatie tussen de verhoogde fractie van de alfa<sub>2</sub>-globulinen, het cholesterol-gehalte in het serum en de eiwit-uitscheiding in de urine. Dit is ook het geval bij één patiënt van Marie (1960) en bij enkele patiënten van Peters (1964). Door gebrek aan gegevens is deze correlatie bij andere patiënten, in de literatuur vermeld, met een verhoogd alfa<sub>2</sub>-globulinegehalte van het serum niet te maken.

Het lijkt ons niet onwaarschijnlijk, dat de patiënten met een verhoogde alfa<sub>2</sub>-fractie een lichte neiging vertonen naar het nefrotisch syndroom. Peters (1964) veronderstelt, dat hereditaire nefritis (Alport) een auto-immun-ziekte is en verklaart het verhoogde alfa<sub>2</sub>-globulinegehalte door aan te nemen, dat deze fractie een toegenomen aantal antistoffen zou bevatten.

Met behulp van immuno-elektroforese werden noch door ons, noch door anderen, specifiek abnormale patronen van de eiwitten in het serum van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) aangetroffen.

Efron (1965, 1966), Scriver (1964) en Schafer (1962) vonden afwijkingen in het proline-metabolisme bij een aantal lijders aan 'hereditaire nefropathie' (zie pag. 17 e.v.). Bij deze patiënten kwamen echter frequent congenitale anatomische afwijkingen van de nieren voor. In het algemeen worden bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport) geen afwijkingen op het intra-veneuze pyelogram gezien, die op aangeboren anatomische afwijkingen wijzen. Bovendien deelt Efron (1966) zelf mede, dat het verloop van de ziekte bij de mannen met haematurie uit de twee beschreven families anders is, dan bij hereditaire nefritis (Alport). De afwijkingen in het proline-metabolisme werden ook niet bij alle patiënten met haematurie gevonden.

Naast de doofheid en de 'nefropathie' kwam in één familie bovendien nog fotogene epilepsie voor.

Kopelman (1964) (zie pag. 19) toont in zijn publikatie niet aan, dat de twee beschreven broers met nefrotisch syndroom leden aan *hereditaire* nefritis.

Deze publikaties hebben ons er dus niet van overtuigd, dat er bij deze patiënten sprake was van hereditaire nefritis (Alport).

Fuhrmann (1963) (zie pag. 19) geeft in zijn publikatie geen bijzonderheden over de door hem opgemerkte afwijkingen in het proline-metabolisme. Efron (1965) vermeldt echter, dat door Fuhrmann niet het proline-gehalte van het serum werd bepaald.

Naar onze mening is een relatie tussen het metabolisme van proline en hereditaire nefritis (Alport) niet aangetoond.

## B. De slechthorendheid

Omtrent de slechthorendheid, optredende bij hereditaire nefritis (Alport) is nog slechts weinig bekend. De slechthorendheid bij deze ziekte berust op een stoornis in de perceptie. De audiogrammen vertonen in het algemeen een symmetrische perceptieve slechthorendheid, met het grootste verlies in het hoge tonen-gebied. Van Franse zijde zijn audiogrammen beschreven met weer oplopende curven in het hoge tonen-gebied. Wij namen bij één patiënt een komvormig audiogram waar. Overigens waren onze bevindingen in overeenstemming met de bevindingen van anderen.

De vorm van de audiogrammen van patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) vertoont gelijkenis met die, beschreven bij patiënten met progressieve hereditaire perceptie-dofheid. Ook bij deze laatste ziekte zijn komvormige en oplopende curven beschreven. Bij progressieve hereditaire perceptie-dofheid wordt aanvankelijk een gehoorverlies in het hoge tonen-gebied gezien, met later een uitbreiding van het verlies in het gebied van de lage frequenties (Huizing Jr. e.a. 1965).

Dit degeneratiepatroon wordt in verband gebracht met anatomische en fysiologische verschillen tussen het lage en het hoge frequentie-systeem in de cochlea, en tussen de binnenste en de buitenste haarcellen van het orgaan van Corti (Huizing Jr. e.a. 1965).

Over de pathologische anatomie van progressieve hereditaire perceptiedofheid is nog in het geheel niets bekend.

De lokalisatie van de afwijking (cochlea, gehoorzenuw of cerebrale centra) bij hereditaire nefritis (Alport) is nog onbekend. De histologische gegevens omtrent het gehoororgaan van patiënten met laatstgenoemde ziekte zijn nog zeer gering in aantal, en in het algemeen summier (zie hoofdstuk III, pag. 38). De enige uitgebreide histologi-

sche waarneming vertoonde afwijkingen in de haarcellen van de basale windingen van de cochlea (Gregg 1963). Deze bevindingen werden echter gedaan bij een patiënt, van wie het wel zeer waarschijnlijk, doch niet geheel zeker was, dat hij geleden heeft aan hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) (zie ook pag.38).

In de toekomst zal bij obducties van patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) meer aandacht moeten worden besteed aan het gehoororgaan.

Door middel van recent ontwikkelde audiologische tests kan men momenteel een betere indruk krijgen over de localisatie van afwijkingen in het gehoororgaan.

Ter vaststelling van de localisatie kan men het beste gebruik maken van een aantal tests.

Terwijl vaak één enkele test moeilijk te interpreteren uitkomsten geeft, geeft veelal de combinatie van een aantal tests wél een betrouwbare indruk van de localisatie van de afwijkingen.

Drie van onze patiënten (K.V., H.J.H. en W.N.H.) werden, naast audiografisch onderzoek, tevens aan een 'SISI-test' en een 'Tone-Decay-test' onderworpen.

De SISI (Short Increment Sensitivity Index)-test is bestemd om na te gaan, of een patiënt zeer kleine verschillen in geluidsintensiteit waar kan nemen.

Dit is van groot belang, omdat, wanneer de afwijking gelocaliseerd is in de cochlea, de patiënt in staat is kleinere verschillen in intensiteit te horen dan normale proefpersonen. Dit verschijnsel treedt dus uitsluitend op, wanneer de afwijking gelocaliseerd is in de cochlea; niet bij localisaties in het middenoor of retrocochleair.

Bij de uitvoering van de SISI-test biedt men de patiënt een constante toon aan. Deze toon ligt altijd 20 db boven de gehoordrempel. Iedere vijf seconden wordt de geluidsintensiteit precies 1 db, gedurende 0,2 sec. versterkt ('pip'). Wanneer de patiënt de 'pip' hoort, drukt hij op een knop. De onderzoeker biedt 20 'pips' aan en telt hoeveel malen de patiënt op de knop heeft gedrukt. De uitslag wordt uitgedrukt in procenten van het totale aantal aangeboden 'pips'. Wanneer de uitslag dus 0% bedraagt, betekent dat, dat de patiënt geen enkele 'pip' heeft gehoord. Bij 50% hoorde hij 10 van de 20, en bij 100% hoorde hij alle 20 'pips'.

Patiënten met een normaal gehoor, met afwijkingen in het middenoor of met aandoeningen van de achtste hersenzenuw, horen meestal 0-20% bij alle frequenties. Patiënten met afwijkingen in de cochlea hebben meestal een score van 60-100% bij frequenties boven 1000 Hz.

Tone-Decay-test. Wanneer men een normale proefpersoon een toon aanbiedt, die 5 db boven de gehoordrempel ligt, dan hoort hij deze toon na twee tot drie minuten niet meer. Het gehoororgaan past zich als het ware aan aan deze zachte toon.

Patiënten met een gehooraandoening, welke retrocochleair gelegen is, vertonen deze adaptatie reeds binnen de termijn van twee minuten, en horen dus de aangeboden toon reeds na zeer korte tijd niet meer.

Bij onze boven vermelde patiënten was de SISI-test duidelijk positief (K.V. 95%, W.N.H. 100%, H.J.H. 100%).

De Tone-Decay-test was bij W.N.H. en H.J.H. geheel normaal; deze test werd bij K.V. niet uitgevoerd.

Op grond van deze gegevens menen wij, dat het zeer waarschijnlijk is, dat de perceptieve slechthorendheid van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) veroorzaakt wordt door afwijkingen in de cochlea. Ook Johnson (1965) komt, naar aanleiding van zijn audiologische onderzoeken bij één patiënt met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), tot deze conclusie. De boven vermelde histologische afwijkingen van de door Gregg (1963) beschreven patiënt wijzen ook op een cochleaire aandoening.

De slechthorendheid bij patiënten met hereditaire nefritis (Alport) wordt doorgaans op jonge leeftijd (schoolleeftijd) ontdekt.

Het optreden van zuivere perceptieve slechthorendheid bij schoolkinderen komt vrij zelden voor. Hoeksema (1958) deed een onderzoek naar het gehoor bij 10180 kinderen, die de lagere school bezochten.

Bij 33 kinderen stelde hij een zuivere perceptieve slechthorendheid vast.

Als oorzaken voor zuivere perceptieve slechthorendheid in de schoolleeftijd komen in aanmerking: 1) infecties van de moeder gedurende de graviditeit (Rubeola); 2) geboorte-trauma; 3) icterus neonatorum; 4) infectie-ziekten; 5) medicamenten; 6) overmatig geluid ('lawaai-dooft'); 7) progressieve hereditaire perceptie-dooft; 8) hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport); 9) idiopathisch.

De vorm van het audiogram staat in het algemeen geen nadere differentiatie toe in één der bovengenoemde oorzaken van perceptieve slechthorendheid (Burger, 1956).

Wél is doorgaans met behulp van het audiogram de 'lawaai-dooft' te herkennen. In de meeste gevallen zal echter de anamnese uitsluitsel moeten geven over de oorzaak van perceptieve slechthorendheid bij het kind.

Gezien het feit, dat zuivere perceptieve slechthorendheid bij het



schoolgaande kind vrij zelden optreedt, lijkt het ons niet onaannemelijk, dat het vinden van perceptieve slechthorendheid, gecombineerd met verschijnselen van nefritis, bij een schooljongen, wiens (familie-) anamnese negatief is voor bovengenoemde oorzaken voor slechthorendheid, en bij wie tevens geen oorzaak bekend is voor de nierafwijkingen, in vele gevallen veroorzaakt zal zijn door hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport).

Op grond hiervan beschouwen wij patiënt B. (zie Hoofdstuk VI, pag. 95) als een lijder aan hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport). Ook de door Gregg (1963) beschreven patiënt willen wij op deze overwegingen hiertoe rekenen (zie pag. 38).

Naast hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) worden wel vaker combinaties van aangeboren afwijkingen aan nier en oor bij dezelfde patiënt gezien.

Hilson (1957) zag bij een aantal patiënten met aangeboren afwijkingen aan detractus urogenitalis (dubbele ureteren, verdubbeling van het nierbekken, hypospadie, cystennieren, verdubbeling linker nier) uitwendige misvormingen van de oorschelp.

Potter (1946) vond bij patiënten met agenesie van nierweefsel ook frequent een speciale misvorming van de oorschelp ('Jumbo-oren').

Toediening van (di-hydro)streptomycine en kanamycine kunnen eveneens nierfunctie-stoornissen (o.a. proteïnurie, cylindrurie, haematurie) en tevens stoornissen van het gehoororgaan veroorzaken (perceptieve slechthorendheid, evenwichtsstoornissen).

Onderzoekingen bij de mens geven aanwijzingen voor beschadiging van de ventrale nuclei cochleares in de hersenstam, na toediening van streptomycine (Weinstein, 1965).

Volgens Oginski e.a. (1949) zou de slechthorendheid na toediening van streptomycine veroorzaakt worden door een stoornis in de glycolysis zowel in de cochlea, als ook in het centrale zenuwstelsel.

Ook de stoornis in het gehoororgaan na toediening van kanamycine zou hierop berusten (Nakamura e.a., 1960).

Omtrent het verband tussen nier en binnenoor bij hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) is niets bekend.

### C. Oogafwijkingen

Het is ons niet duidelijk, of de incidenteel bij hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) beschreven oogafwijkingen een onderdeel vormen van deze erfelijke ziekte.

De beschreven oogafwijkingen zijn in het algemeen van onschuldige aard en komen ook geïsoleerd voor. Geen van de door ons onderzochte patiënten toonde de boven vermelde oogafwijkingen.

Meer waarnemingen zullen in de toekomst antwoord op deze vraag moeten geven.

## 2 DISCUSSIE HISTOLOGIE

Bij vijf van de door ons geobserveerde patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) werd met zekerheid de pathologisch-anatomische diagnose focale locale glomerulonefritis gesteld. Bij twee patiënten werd deze diagnose met waarschijnlijkheid gesteld; eenmaal luidde de diagnose 'minimale afwijkingen'.

De diagnose werd steeds gesteld aan de hand van nierweefsel, verkregen met behulp van percutane naald-biopsie.

In tabel I (pag. 29) verzamelden wij de histologische gegevens van nierbiopsieën van patiënten met hereditaire nefritis (Alport), welke in de literatuur werden beschreven.

De meeste onderzoekers vonden slechts geringe afwijkingen, waarop een zekere diagnose niet te stellen was. Bij bestudering van de beschrijvingen valt op, dat de bevindingen van Perkoff e.a. (1951, 1958) en Reyersbach (1954) in elk geval niet in tegenspraak zijn met de diagnose focale locale glomerulonefritis. Rosenkranz (1961) stelde, evenals wij, op grond van zijn histologische bevindingen de diagnose focale nefritis.

De diagnose van Tiliakos (1964) en Howe en Smythe (1962) zijn niet in overeenstemming met onze bevindingen. Howe en Smythe stelden bij drie patiënten de diagnose interstitiële nefritis. Helaas gaven zij geen beschrijving van hun histologische bevindingen.

Tiliakos stelde bij één patiënt de diagnose chronische glomerulonefritis.

Over het algemeen zijn dus onze bevindingen niet in tegenspraak met de bevindingen van anderen. Wij menen dan ook, dat de primaire histologische manifestatie van hereditaire nefritis (Alport) bestaat uit een focale locale glomerulonefritis.

Ook White e.a. (1964) komen tot deze conclusie. Zij baseren hun uitspraak op het histologische beeld van het nierweefsel van twee broers, van wie de auteurs veronderstellen, dat zij aan hereditaire nefritis (Alport) lijden. In hun publikatie worden slechts geringe aanwijzingen gevonden, dat bij meer familieleden van de twee broers nierziekten zouden

voorkomen. Een familie-onderzoek werd niet verricht. Wij vermeldden de bevindingen van White e.a. (1964) niet in tabel I, omdat zenaar onze mening onvoldoende gefundeerd waren. In een 'leading article' vermeldt de Redactie van 'The Lancet' (1966), met verwijzing naar de publikatie van White e.a. (1964), eveneens, dat hereditaire nefritis (Alport) het histologische beeld vertoont van focale locale glomerulonefritis.

Wij menen, dat door onze bevindingen deze conclusie op een hechtere fundering is komen te staan.

Bij focale locale glomerulonefritis is slechts een deel van de glomeruli ( $\frac{1}{4}$  tot  $\frac{2}{3}$ ) afwijkend. Meestal wordt er een cellulaire proliferatie gevonden, die zowel van endotheliale als van epitheliale oorsprong kan zijn. Deze proliferatie treft als regel slechts een deel van de capillair-lissen; gewoonlijk blijft de laesie beperkt tot de periferie van een enkele lis. De afwijking is dus enerzijds focaal, hetgeen dus zeggen wil, dat slechts een aantal van de glomeruli beschadigd is; anderzijds noemt men de afwijking lokaal, omdat zij slechts in een gedeelte van de glomerulus wordt gevonden.

In sommige gevallen echter kunnen ook alle capillair-lissen van één glomerulus proliferatie vertonen; soms is er ook een geringe proliferatie van de pariëtale cellen van de kapsel van Bowman, waardoor de typische 'halve maantjes' kunnen ontstaan.

Adhaesies tussen de beschadigde capillair-lis en de kapsel van Bowman worden frequent gezien.

Bij sommige patiënten worden kleine gebiedjes gezien tussen de capillair-lissen, die geïnfilteerd zijn met eosinofiele cellen, hetgeen op necrose wijst. Ook wordt in de meeste gevallen enige hyalinisatie of fibrose in de glomeruli gezien. Soms tast dit de gehele structuur aan van de glomerulus, doch dit blijft meestal tot de periferie van één of meer lissen beperkt. Adhaesies tussen deze fibrotische gedeelten van de capillair-lis en de kapsel van Bowman worden hierbij vaak gezien.

Tubulaire veranderingen zijn niet constant, en afhankelijk van de ernst van de glomerulaire beschadiging. In het interstitium worden soms kleine lymfocyttaire infiltraten en fibrotische gebieden gezien.

Focale en locale glomerulonefritis treedt op bij subacute bacteriële endocarditis (Löhlein), bij polyarteriitis nodosa, lupus erythematodes disseminatus en anafylactoïde purpura (Henoch-Schönlein).

Behalve bij deze gegeneraliseerde ziekten treedt focale locale glomerulonefritis ook op als een geïsoleerde nierziekte.

De klinische verschijnselen, die hierbij op kunnen treden zijn:

- 1 Haematurie. Deze kan microscopisch zijn, doch ook macroscopisch. De macroscopische haematurie treedt doorgaans in kortdurende recidiverende aanvallen op; op deze klinische presentatie wordt wel de diagnose ' focale nefritis ' gesteld.
- 2 Proteïnurie.
- 3 Nefrotisch syndroom.
- 4 Verschijnselen van acute glomerulonefritis.

Hieruit blijkt wel, dat, alhoewel de histologische diagnose de patiënten in één groep plaatst, de klinische presentatie sterk gevarieerd is. Focale locale glomerulonefritis blijft dan ook een histologische diagnose. Het stellen van deze diagnose op klinische gronden is verwarring wekkend.

Geïsoleerd optredende focale en locale glomerulonefritis is in het algemeen een goedaardig verlopende ziekte. Een aanvankelijke focale locale glomerulonefritis kan in het verloop diffuse afwijkingen gaan vertonen.

In verband hiermee is de waarneming bij één van onze patiënten (K.V.) interessant; bij deze patiënt werd tweemaal een percutane nier-biopsie verricht, 14 maanden na elkaar. In de tussenliggende periode werd hij behandeld met corticosteroiden. De eerste maal werd de diagnose focale locale glomerulonefritis gesteld, terwijl de tweede maal de diagnose chronische glomerulonefritis luidde, op grond van de thans diffuus aanwezige afwijkingen.

Bij obductie van patiënten, overleden aan hereditaire nefritis (Alport) worden veelal eindstadia van chronische glomerulonefritis gevonden. Ook wordt door enige auteurs wel de diagnose pyelonefritis gesteld (zie tabel II, pag. 30).

Ook wij vonden bij twee patiënten, bij obductie, de verschijnselen van chronische glomerulonefritis.

Deze bevindingen onderstrepen nog eens het belang van de nier-biopsie. Immers in deze eindstadia wordt niets meer teruggevonden van de focale en locale glomerulonefritis, die, zo wij aannemen, ook bij deze patiënten in het begin zal hebben bestaan.

Eindstadia van nierziekten kunnen bij obductie een zo sterke verlittekening en schrompeling te zien geven, dat het dikwijls onmogelijk is, om het oorspronkelijke proces te herkennen. Dit doet ons veronderstellen, dat ook diegenen, bij wie, bij obductie, de diagnose pyelonefritis werd gesteld, aanvankelijk de histologische verschijnselen van focale locale glomerulonefritis zullen hebben vertoond. Bovendien is het mogelijk, dat bij deze patiënten zich op een chronische focale locale glo-

merulonefritis een pyelonefritis heeft gesuperponeerd.

Ook wij vonden bij enige van onze patiënten met hereditaire nefritis 'schuimcellen' in het nierweefsel. Op grond van de studies van Whalen (1961) en Sanerkin (1963) zijn wij van mening, dat deze 'schuimcellen' niet typisch of pathognomonisch voor hereditaire nefritis (Alport) zijn. Ook Heptinstall (1966) is deze mening toegedaan.

Resumerende veronderstellen wij dus, dat de primaire histologische afwijkingen bij hereditaire nefritis (Alport) bestaan uit focale locale glomerulonefritis.

### 3 DISCUSSIE ERFELIJKHEID

Op deze plaats willen wij de in de literatuur voorgestelde wijzen van overerving van hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid, die door ons in Hoofdstuk IV werden vermeld, nog eens kritisch bezien.

Allereerst willen wij over de suppositie van Perkoff e.a. (1951, 1958) (partieel geslachtsgebonden overerving, zie pag. 40 e.v.) nog enige opmerkingen maken. Op pagina 41 merkten wij reeds op, dat de bevindingen van Perkoff e.a. bij de door hen beschreven familie slechts enige aanwijzingen gaven voor partieel geslachtsgebonden erfelijkheid.

Partieel geslachtsgebonden erfelijkheid is een theoretische suppositie, opgesteld door Haldane in 1936. Hij baseerde deze suppositie op waarnemingen van homologe loci op het X- en Y-chromosoom van sommige insecten en vissen. Bij andere organismen waren er enige cytologische aanwijzingen dat chiasma-vorming tussen de beide geslachtschromosomen zou kunnen voorkomen tijdens de reductiedeling, waarbij dus crossing-over tussen het X- en het Y-chromosoom zou kunnen optreden.

Voor partieel geslachtsgebonden overerving is het dus vereist, dat er homologe delen op de beide geslachtschromosomen bestaan. Het wél of niet bestaan van homologe delen op de menselijke geslachtschromosomen is nog een omstreken punt. Vóór het bestaan hiervan pleiten uit de huidige generatie cytogenetici onder meer Ford (1960) en Ford en Hamerton (1956). Zeer recent (1965) heeft ook Ferguson-Smith argumenten naar voren gebracht, die sterk pleiten voor het bestaan van homologe delen op de menselijke geslachtschromosomen.

In het algemeen wordt aangenomen, dat het menselijke Y-chromosoom als enige actieve functie het induceren van de gonaden tot testes

heeft; buiten deze eigenschap bevat het misschien nog het onbelangrijke 'oorharen-gen'.

Chromosomen-onderzoek bij patiënten met het Turner-syndroom leverde, naast XO en XO/XX- en XO/XY-mozaiëken, ook een aantal patiënten op met structurele afwijkingen aan de geslachtschromosomen.

In deze laatste groep komen onder meer patiënten voor, waarbij een normaal X-chromosoom gecombineerd is met een klein abnormaal chromosoom ('XS'). Phenotypisch vertonen deze patiënten de verschijnselen van het Turner-syndroom, doch met enige mannelijke kenmerken.

Ferguson-Smith (1965) meent nu, dat dit abnormale 'S'-chromosoom een afwijkend Y-chromosoom is. Indien dit inderdaad het geval is, en hiervoor zijn wel argumenten aan te voeren, dan betekent dit, dat het Y-chromosoom, naast de functie van het induceren van de gonaden tot testes, nog meer functies moet bezitten. Immers verlies van een deel van het Y-chromosoom leidt tot ontwikkeling van het Turner-syndroom.

Het Y-chromosoom moet dus genetisch materiaal bevatten, dat er zorg voor draagt, dat het Turner-syndroom bij de man niet optreedt. Dat moet dan wel hetzelfde genetische materiaal zijn, dat op het tweede X-chromosoom bij de vrouw gelokaliseerd is en er zorg voor draagt, dat evenmin bij de vrouw het Turner-syndroom optreedt.

Met andere woorden, het X- en het Y-chromosoom bezitten, volgens bovenstaande redenering, homologe delen.

De mogelijkheid van partiële geslachtsgebonden overerving is dus, ook bij de mens, theoretisch aanwezig.

Wanneer men afbeeldingen bekijkt van menselijke chromosomen tijdens de mannelijke meiosis (Ferguson-Smith, 1963), dan ziet men in bijna alle autosomale chromosomen één, soms twee chiasmata. Vaak ziet men één paar chromosomen, waarvan de elementen op een geheel verschillende wijze ten opzichte van elkaar gelegen zijn, namelijk 'end-to-end' in plaats van het gebruikelijke 'side-to-side'. Dit nu blijken de geslachtschromosomen te zijn. Het ene geslachtschromosoom is kort en plomp, het andere is lang en veel slanker. Het korte en plompe chromosoom is waarschijnlijk het Y-chromosoom, het andere het X-chromosoom.

Het is dus niet waarschijnlijk, gezien de ligging ten opzichte van elkaar, dat er een crossing-over zal optreden tussen de menselijke geslachtschromosomen.

Hieromtrent lijkt het laatste woord echter nog niet te zijn gezegd (zie Ferguson-Smith, 1966).

Op cytogenetische gronden zal partieel geslachtsgebonden overerving, zo het optreedt, uiterst zeldzaam zijn. Ook familie-onderzoek heeft,



voorzover wij weten, nooit voldoende bewijs opgeleverd voor het bestaan van partieel geslachtsgebonden overerving.

Deze wijze van overerving is naar onze mening dan ook niet aanvaardbaar voor hereditaire nefritis (Alport).

Andere auteurs (Peters, 1964; Reyersbach, 1954; Hamburger, 1956; en Naffah, 1956) veronderstellen (volledige) X-chromosomaal gebonden overerving van het pathologische gen bij hereditaire nefritis (Alport).

Het vaststellen van X-chromosoom gebonden dominante overerving geschiedt in de praktijk aan de hand van het nageslacht van zieke mannen (zie pag. 40).

In Tabel VII brachten wij de gegevens van een aantal families met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) onder, beschreven door verschillende auteurs, dienaaromzeming deze families nauwkeurig onderzochten.

Uit deze Tabel blijkt nu, dat er een vrij groot aantal uitzonderingen bestaat op X-chromosomale dominante overerving (de zieke zonen en gezonde dochters van zieke vaders).

Door een onvolledige expressie van het pathologische gen aan te nemen zijn de gezonde dochters van zieke vaders wel te verklaren, doch hiermee zijn dan nog niet de zieke zonen van zieke vaders verklaard (in totaal negen maal in de literatuur beschreven door Aitken, 1909; Perkoff, 1958; Shaw en Glover, 1961 en Ellis, 1964).

Theoretisch zouden deze zieke zonen verklaard kunnen worden door aan te nemen, dat zij genotypisch XXY zijn (syndroom van Klinefelter), waarbij zij dus zowel een X-chromosoom, waarop het pathologische gen, als ook het Y-chromosoom van hun vader erfd. Ook zou partiële geslachtsgebonden overerving een theoretische verklaring kunnen vormen voor deze patiënten (zie boven).

Het syndroom van Klinefelter komt bij 0,26% van alle mannelijke pasgeborenen voor (Lenz, 1964).

In een persoonlijke mededeling berichtten Perkoff, Shaw en Ellis ons, dat zij niet meer in staat waren een onderzoek te verrichten naar de geslachtschromatine van de door hen geobserveerde zieke zonen van zieke vaders, omdat deze patiënten uit hun gezichtskring waren verdwenen.

Op dezelfde gronden zou men ook nog kunnen veronderstellen, dat de gezonde dochters van zieke mannen genotypisch XO zijn (syndroom van Turner), waarbij zij dus het X-chromosoom van hun (gezonde) moeder erfd. Perkoff bericht echter, dat één van deze gezonde dochters twee zonen ter wereld bracht; het is dus niet waarschijnlijk, dat deze vrouw

leed aan het syndroom van Turner, behalve wanneer haar chromosomenpatroon een mozaïek bevatte.

Wij achten, op grond van bovenvermelde uitzonderingen op X-chromosomaal gebonden dominante overerving, deze wijze van overerving voor hereditaire nefritis (Alport) niet waarschijnlijk.

De laatste mogelijkheid is, dat hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) veroorzaakt wordt door een autosomaal dominant gen.

Een aantal auteurs (Graham, 1959, 1960; Shaw en Glover, 1961; Mulrow, 1963; Cohen, 1961; Fuhrmann, 1963) meent, dat het pathologische gen, dat hereditaire nefritis (Alport) veroorzaakt, inderdaad autosomaal gebonden is.

Bij autosomale dominante overerving wordt het pathologische gen gelijkmatig overgedragen op zonen en dochters. De aantallen zieke zonen, gezonde zonen, zieke dochters en gezonde dochters van zieke ouders behoren dus even groot te zijn.

De gevonden afwijkingen in de aantallen zieke en gezonde nakomelingen van zieke moeders en vaders menen de zojuist genoemde auteurs te kunnen verklaren met de door Shaw en Glover (1961) ontwikkelde suppositie (autosomale binding van het pathologische gen, waarbij echter het autosoom, waarop het pathologische gen gelokaliseerd is, gedurende de meiosis, bij de vrouw bij voorkeur terecht komt in de eicel, en niet in het poollichaampje; bij de man bij voorkeur in de spermatozo met het X-chromosoom ('meiotic drive').

Zoals wij reeds op bladzijde 44 vermeldde, menen wij tegen deze suppositie van Shaw en Glover enige bedenkingen te moeten aanvoeren. Deze onderzoekers baseren hun theorie op de aantallen zieke en gezonde leden uit de familie, beschreven door Perkoff e.a. en de door henzelf beschreven familie (zie Tabel VI, pag. 43).

Bij hun berekening vonden Shaw en Glover een significant groter aantal zieke dochters dan gezonde dochters van zieke moeders uit deze twee families. Zij maakten in hun berekening echter een fout. Bij narekening blijkt, dat er géén significante verschillen bestaan tussen de aantallen zieke (66) en gezonde (49) dochters, geboren uit zieke moeders ( $T_0 = 1.50$ ;  $P_D = 0.13$ ). Bij een meer gedetailleerde berekening, met insluiting van carriers, tonen Shaw en Glover dit verschil rekenkundig wel correct aan.

In hun berekeningen nemen Shaw en Glover de 'onbekenden' niet op; dit in tegenstelling met Perkoff e.a. Deze namen de 'onbekenden' wel op in hun berekeningen, en rekenden hen tot de 'normalen', indien hetero-

T a b e l VII

Samenvoeging van de gegevens van een aantal families, lijdende aan hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport).

De totale aantallen zieke mannen en vrouwen zijn uit de tabel niet af te leiden uit de sommen van de aantallen zieke zonen en zieke dochters, omdat de carriers wél tot de zieke zonen en zieke dochters werden gerekend, doch niet tot de 'totalen'. Bovendien werden de zieke mannen en vrouwen, van wie het niet bekend was, van welke ouder de ziekte afkomstig was, niet gerekend bij de zieke zonen of dochters, doch wél bij de 'totalen'.

Auteurs	Zieke mannen				Zonen			Dochters			Zieke vrouwen				Zonen			Dochters		
	Totaal	Slechthorend	Vader	Carrier	Ziek	Gezond	Onbekend	Ziek	Gezond	Onbekend	Totaal	Slechthorend	Moeder	Carrier	Ziek	Gezond	Onbekend	Ziek	Gezond	Onbekend
Aitken (1909)	5	?	1	1	4	0	0	3	0	0	5	?	1	0	2	0	5	1	0	0
Alport (1927)	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	10	6	5	1	7	2	2	10	3	2
Fuhrmann (1963)	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	1	4	2	0	2	1	0
Goldbloom (1957)	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0
Hamburger (1956)	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	3	0	6	3	1	5	3	0
Opitz (1962)	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	8	4	6	2	5	9	4	9	3	5
Whalen (1961)	8	4	1	0	0	1	0	0	0	0	11	4	6	0	8	8	1	10	7	0
Peters (1964)	8	5	2	0	0	2	0	1	1	0	3	1	2	1	8	3	0	2	4	2
Ohlsson (1963)	5	3	1	0	0	1	0	2	0	0	7	0	3	1	5	1	0	5	2	0
Fam. H.	3	2	1	0	0	1	0	1	0	2	1	1	1	0	2	1	0	0	0	0
Fam. W.	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0	1	0	0
Fam. de B.	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	0	2	1	3	2	1	0
Perkoff e.a. (1958)	23	20	11	1	2	18	2	24	5	4	51	1	11	15	24	25	12	41	33	10
Shaw en Glover (1961)	10	5	0	2	2	3	0	1	3	0	22	?	8	4	10	11	4	25	16	4
Samen	90	58	17	4	8	26	2	32	9	6	133	19	51	25	87	66	32	113	73	23

anamnestisch bekend was, dat zij ouder waren dan 26 jaar en bovendien gezond waren.

Mulrow (1963) en Fuhrmann (1963) vonden op grond van hun gegevens steun voor de theorie van Shaw en Glover. Mulrow baseert deze steun op de samenvoeging van de gegevens van de families van Shaw en Glover (1961), Perkoff (1958), Cohen e.a. (1961) en de door hem zelf beschreven familie. In Hoofdstuk IV vermeldde wij reeds, dat de waarnemingen van Cohen e.a. ons weinig betrouwbaar voorkwamen (zie pag. 45). Hierdoor worden uiteraard ook de berekeningen van Mulrow onbetrouwbaar.

Fuhrmann (1963) meende steun te vinden voor de theorie van Shaw en Glover door de getallen van een aantal kleine families met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) samen te voegen. De families, die hij hiervoor selecteerde zijn, naar onze mening, hiervoor grotendeels ongeschikt, omdat de oorspronkelijke onderzoekers deze families slechts gedeeltelijk onderzochten en bovendien het merendeel van deze publikaties de toets der kritiek niet kandoorstaan. Het is Fuhrmann bovendien kennelijk ontgaan, dat hij de gegevens van één familie twee maal in zijn berekening heeft verwerkt (de door Chappell en Kelsey, 1960, én de door Whalen e.a., 1961, beschreven familie is één en dezelfde).

In navolging van Fuhrmann voegden wij de gegevens van een aantal kleine families met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) bijeen, tezamen met de families, beschreven door Perkoff e.a. (1958) en Shaw en Glover (1961). (Zie Tabel VII). De door ons bijeengevoegde families zijn naar onze maatstaven wel voldoende onderzocht en beschreven, doch wij zijn ons ervan bewust, dat onze keus ook subjectief is.

Uit Tabel VII volgt nu:

- a Er bestaat een significant groter aantal zieke dochters (113) dan gezonde dochters (73), geboren uit zieke moeders ( $T_0 = 2,86$ ;  $P_D = 0,004$ ).
- b Het aantal zieke zonen (87) is groter dan het aantal gezonde zonen (66), geboren uit zieke moeders, doch deze verschillen zijn niet significant ( $T_0 = 1,77$ ;  $P_D = 0,076$ ).
- c Het aantal zieke dochters (32) van zieke vaders is significant groter dan het aantal gezonde dochters (9) van zieke vaders ( $T_0 = 3,43$ ;  $P_D = 0,0007$ ).

\* Volgens de binominale toets:  $H_0: P = 0,5$ ;  $H_1: P \neq 0,5$ .  $n = 186$ ;  $x_0 = 113$ ;  $\alpha = 0,05$ .

$$T_0 = \frac{(x_0 - P_n) - 0,5}{0,5 \sqrt{n}} = \frac{(113 - 93) - 0,5}{0,5 \sqrt{186}} = 2,86.$$

$$P_D(2,86) = 0,004$$

d Het aantal zieke zonen (8) van zieke vaders is significant kleiner, dan het aantal gezonde zonen (26) van zieke vaders ( $T_0 = 3,03$ ;  $P_D = 0,0027$ ). (Het aantal zieke vaders is slechts klein: 21. Het grootste gedeelte hiervan - 12 - is afkomstig uit de door Perkoff e.a. beschreven familie. Conclusies, getrokken uit het nageslacht van zieke vaders, komen hierdoor in een speciaal licht te staan, en het is, naar het ons voorkomt, zeer de vraag of de hieruit te trekken conclusies wel gelden voor hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) in het algemeen).

De sub a, en misschien sub c en sub d genoemde getallen vormen dus steun voor de hypothese van Shaw en Glover (1961). Bij deze berekeningen namen wij, evenals Shaw en Glover (1961), de groep der 'onbekenden' niet op. Perkoff (1951, 1958) nam de 'onbekenden', zoals boven reeds werd vermeld, wel op in zijn berekening en rekende deze tot de groep der 'gezonden', indien de onbekenden ouder waren dan 26 jaar en het hetero-anamnestic bekend was, dat zij gezond waren.

De opvatting van Perkoff is, naar het ons voorkomt, meer aanvaardbaar dan die van Shaw en Glover. Immers, wanneer in een familie een ziekte frequent voorkomt, dan is deze met meer dan normale emoties beladen en het is zeer waarschijnlijk, dat de familieleden van elkaar weten of zij wel of niet lijden aan de bekende ziekteverschijnselen. De onderzoeker zal dan ook bij het opnemen van de familieanamnese ongetwijfeld vernemen of de (onbereikbare) familieleden de bekende ziekteverschijnselen vertonen. Indien dit het geval is, zal hij deze niet-onderzochte patiënten niet rekenen bij de 'onbekenden', doch bij de zieken.

Wij zijn derhalve geneigd de 'onbekenden' te beschouwen als niet-onderzochte gezonde familieleden.

Het niet meerekenen van de groep der onbekenden zal naar onze mening meer nadelige invloed uitoefenen op de grootte van de groep der gezonden, dan op de groep der zieke familieleden.

Wanneer wij, aldus redenerende, de 'onbekenden' voegen bij de 'gezonden', dan volgt uit Tabel VII:

- a Er bestaat geen significant verschil tussen de aantallen zieke (113) en gezonde (96) dochters, geboren uit zieke moeders ( $T_0 = 1,01$ ;  $P_D = 0,312$ ).
- b Ook het aantal zieke (87) en gezonde (98) zonen, geboren uit zieke moeders, vertoont geen afwijkingen van de norm ( $T_0 = 0,73$ ;  $P_D = 0,465$ ).
- c en d Tussen de aantallen zieke en gezonde zonen en dochters van zieke vaders blijven, ook na toevoeging van de 'onbekenden' aan de 'gezonden' significante verschillen bestaan. Wij menen, om reeds boven uiteengezette redenen, hieraan niet veel waarde te mogen toekennen.

Anderzijds moet men echter rekening houden met de carriers, die onder de gezonde en onbekende nakomelingen schuil kunnen gaan. Immers, naast de zieke moeders, blijkt het aantal moeders, dat carrier is, vrijgrootte zijn (zie Tabel VII) en men moet zich dus afvragen hoeveel carriers er onder de zo juist genoemde groepen verborgen kunnen zijn.

Shaw en Glover (1961) wagen zich hieromtrent aan een berekening. Uitgaande van het feit, dat van zeven blijkbaar gezonde dochters van zieke moeders achteraf vier heterozygoot bleken te zijn, omdat ze zelf zieke kinderen kregen, veronderstellen Shaw en Glover dat iedere 'gezonde' dochter van een zieke ouder een kans van  $4/7$  heeft heterozygoot te zijn. Daardoor wordt in hun materiaal de verhouding ziek-gezonder in zo sterke mate ten voordele van de zieken verschoven, dat de afwijking van de  $1:1$  verhouding hoog significant wordt.

Ons lijkt, dat de fractie  $4/7$  te weinig representatief is om er zulke verstrekkende conclusies aan te mogen verbinden.

Men kan het vraagstuk van de carriers ook met minder voorwaarden benaderen. In het materiaal van Tabel VII vinden we tegenover 113 zieke dochters van heterozygote moeders 73 gezonde en 23 onbekende dochters. De laatsten willen wij bij de gezonden rekenen (zie pag. 114). Dat geeft dus een verhouding van 113 tot 96.

Hoeveel van deze 96 'gezonden' moeten nu carriers zijn, opdat de verhouding zieke/gezonde dochters, met een betrouwbaarheid van 5%, van een  $1:1$  verhouding afwijkt?

Wij berekenen dit als volgt:

$$\chi^2_{0,05} = 3,84 = 2 \cdot \frac{d^2}{104,5}; d = 14,14.$$

Hieruit volgt, dat deze verhouding  $119:90$  moet zijn om, met bovengenoemde betrouwbaarheid, van de  $1:1$  verhouding af te wijken. Dat wil dus zeggen: zes carriers onder de 96 gezonden; dit is ongeveer 7%.

Op dezelfde wijze berekenen wij dit voor de verhouding zieke (87) - gezonde (98) zonen van zieke moeders. Bij deze groepen treedt een significante afwijking van de  $1:1$  verhouding op, wanneer er onder de gezonde zonen 19 carriers schuil zouden gaan. Dit is ongeveer 19%.

De betrouwbaarheidslimiet van de fractie  $6/96$  ligt tussen 2 en 12%; voor de fractie  $19/98$  is de betrouwbaarheidslimiet gelegen tussen 12 en 28%. Voor de door Shaw en Glover gehanteerde fractie ligt deze limiet tussen 18 en 96%.

Onze berekening komt dus vrijwel overeen met de meest pessimistische interpretatie van de schatting van Shaw en Glover omtrent het



aantal carriers. Wij menen, dat het alleszins aanvaardbaar is, om met het door ons berekende aantal carriers onder de gezonde dochters en zonen rekening te houden.

Dit betekent, dat de aantallen heterozygote zonen en dochters van zieke moeders met hereditaire nefritis (Alport) dus groter zijn dan de aantallen gezonde zonen en dochters.

Dit werd door Shaw en Glover (weliswaar op andere wijze) ook gevonden, doch het is voor ons echter zeer de vraag of hieraan nu de door hen voorgestelde wijze van overerving voor hereditaire nefritis (Alport) mag worden verbonden.

Immers, de door Shaw en Glover voorgestelde wijze van overerving ('meiotic drive') heeft geen enkel cyto-genetisch bewijs bij de mens. Tevens kon hun theorie tot nu toe nog niet worden bevestigd door het bewijs van preferentiële segregatie van geslachtsgekoppelde genen met het gen, dat verantwoordelijk is voor hereditaire nefritis (Alport). Bovendien is het niet waarschijnlijk, dat 'meiotic drive' zowel bij de man, alsook bij de vrouw met hereditaire nefritis (Alport) zou optreden; dit veronderstelt immers twee geheel verschillende cyto-genetische mechanismen.

Een andere hypothese, dan de door Shaw en Glover voorgestelde, ter verklaring van het te grote aantal zieke nakomelingen, hebben wij niet, tenzij men aanneemt, dat er onder de zieke dochters (en eventueel zieke zonen) familieleden schuil gaan met a-specifieke urine-sedimentsafwijkingen, die ten onrechte tot lijders aan hereditaire nefritis (Alport) worden gerekend (zie ook pag. 99). Zekerheid hieromtrent hebben wij uiteraard niet.

Als conclusie zouden wij willen stellen, dat de meest waarschijnlijke wijze van overerving, naar onze mening, autosomaal dominant is, met een onvolledige penetrantie van het pathologische gen. Ondanks deze verminderde penetrantie bestaat er in de families met hereditaire nefritis (Alport) een tot nu toe onverklaarde overmaat aan zieke dochters. De door Shaw en Glover voorgestelde wijze van overerving is interessant, doch geenszins bewezen, en ook op cyto-genetische gronden niet waarschijnlijk.

De complexe symptomatologie van het syndroom, de oor- en de nierafwijkingen, lijken ons het beste te kunnen worden geïnterpreteerd als kenmerken, bepaald door de werking van één pleiotroop gen. De twee hoofdsymptomen worden te vaak in dezelfde familie en bij dezelfde persoon gevonden om door twee van elkaar onafhankelijke genen te kunnen worden verklaard.

#### 4 DISCUSSIE PATHOGENESE EN THERAPIE

Omtrent de pathogenese van hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) tast men nog geheel in het duister. Geen van de in de literatuur gedane suggesties (zie pag. 47) lijken ons overtuigend.

Focale locale glomerulonefritis kan optreden bij ziekten als periarteritis nodosa, lupus erythematodes disseminatus en anafylactoïde pupura (Henoch-Schönlein). Het kan ook optreden bij een groot aantal infectieziekten (virus, bacteriën, rickettsien, fungi), intoxicaties (kwik, arsenicum) en bij het toedienen van geneesmiddelen (in het bijzonder sulfonamiden). In de aangetaste glomeruli worden géén bacteriën aangetroffen (Heptinstall en Joeke, 1963).

Focale locale glomerulonefritis wordt in het algemeen beschouwd als een toxische of allergische reactie op produkten van organismen, geneesmiddelen of auto-antilichamen. Op grond van het feit, dat het histologische beeld van het nierweefsel van patiënten met hereditaire nefritis (Alport) ook het beeld van focale locale glomerulonefritis vertoont, lijkt het dus waarschijnlijk, dat deze erfelijke ziekte ook op een toxische of allergische reactie berust.

Het is naar onze mening heel goed mogelijk, dat de perceptieve (cochleaire) slechthorendheid op dezelfde toxische of allergische reactie berust, die verantwoordelijk is voor de focale locale glomerulonefritis.

Patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) klagen in de eerste levensjaren niet over slechthorendheid. De slechthorendheid wordt pas op de schoolleeftijd manifest en is in het algemeen langzaam progressief. Men kan dus veronderstellen, dat het hoororgaan in aanleg geheel normaal is.

Welk agens verantwoordelijk zou zijn voor de toxische c.q., allergische reacties in nier en oor bij patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) is geheel onbekend.

Bij de niet hereditaire vormen van focale locale glomerulonefritis wordt geen perceptieve slechthorendheid gezien, hetgeen een aanwijzing kan zijn, dat het agens bij hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) een andere is, dan bij de niet-hereditaire vormen.

Een abnormaal stofwisselingsprodukt ten gevolge van een 'inborn error of metabolisme'? Hiervoor zijn geen aanwijzingen.

Een aangeboren 'overgevoeligheid' van nier én cochlea tegenover de organismen en stoffen, die ook de niet-hereditaire focale locale glomerulonefritis kunnen veroorzaken? Een aanwijzing hiervoor is, dat exacerbaties van hereditaire nefritis (Alport) frequent worden gezien tijdens intercurrente infectie-ziekten.

Resumerende zijn wij geneigd aan te nemen, dat hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) berust op een toxische c.q. allergische reactie, teweeg gebracht door één (of meer) onbekende stof(fen).

Ook over de therapie bij hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) is niets bekend. Op deze plaats willen wij wijzen op het averechtse resultaat van de behandeling met corticosteroiden bij één onzer patiënten (K. V., pag. 77).

Deze behandeling werd ingesteld wegens proteïnurie. Na het toedienen van prednison nam de eiwit-uitscheiding in de urine sterk toe, de bloeddruk steeg en de nierfuncties verminderden.

Na het staken van deze medicatie ging een deel van de ongewenste reacties weer terug, doch de nierfuncties bereikten niet meer het vroegere peil.

Ook de histologische afwijkingen van de nieren waren in de periode van prednison-toediening sterk toegenomen.

Op grond van deze waarneming veronderstellen wij, dat corticosteroiden waarschijnlijk een nadelig effect uitoefenen op hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport). Mogelijk mag men hieruit een argument putten, dat hereditaire nefritis (Alport) niet op een allergische, doch op een toxische reactie berust.

## S A M E N V A T T I N G HEREDITAIRE NEFRITIS MET PERCEPTIEVE SLECHTHORENDHEID (ALPORT)

Na een kort historisch overzicht over hereditaire nefritis met binnen-oordoorheid, in de literatuur ook bekend als het 'Alport-syndroom' wordt voorgesteld, de naam van deze ziekte te veranderen in 'hereditaire nefritis (Alport)', of 'hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport)'. Als argument wordt naar voren gebracht, dat de naam Alport-syndroom uitsluitend wijst op de combinatie van nierafwijkingen en slechthorendheid, terwijl echter slechthorendheid bij hereditaire nefritis geen obligaat symptoom is. Ook zou de slechthorendheid geïsoleerd kunnen voorkomen. Bovendien leidt de naam 'Alport-syndroom' de aandacht af van het erfelijke karakter van de ziekte.

Vervolgens wordt een literatuuroverzicht gegeven over de klinische symptomatologie, de histologie, erfelijkheid en pathogenese van hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport). Daarna volgen de eigen waarnemingen. Vervolgens worden, aande hand van de eigen waarnemingen en de gegevens uit de literatuur, de symptomatologie, de histologie, erfelijkheid en pathogenese kritisch besproken.

Hierbij wordt naar voren gebracht, dat het klinische beeld niet uniform is en lang niet in alle gevallen voldoet aan de 'klassieke' symptomen, zoals die door Guthrie (1902) zijn beschreven, en die bestaan uit recidiverende aanvallen van macroscopische haematurie met tussen de aanvallen in microscopische haematurie.

Klinisch kan de ziekte zich ook manifesteren als acute postinfectieuze glomerulonefritis met een chronisch verloop, recidiverende pyelonefritis en nefrotisch syndroom. Bovendien blijkt, dat naast bovenbeschreven urine-afwijkingen ook uitsluitend microscopische haematurie, leukocyturie en een geïsoleerde proteïnurie kunnen optreden.

De slechthorendheid, die frequent wordt gezien in combinatie met de nierafwijkingen, echter meer bij mannelijke dan bij vrouwelijke lijders, blijkt te berusten op een stoornis in de perceptie. Met behulp van recent ontwikkelde audiologische tests, toegepast bij enige patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport), wordt het waarschijnlijk gemaakt, dat deze perceptiestoornis veroorzaakt wordt door afwijkingen in de cochlea.

Het wordt betwijfeld of de incidenteel bij patiënten met hereditaire nefritis en perceptieve slechthorendheid (Alport) beschreven oogafwijkingen wel behoren tot deze ziekte.

De in de literatuur goed gefundeerde histologische waarnemingen van

nierweefsel, verkregen met naaldbiopsie, bij jonge lijdens vertonen in het algemeen geringe afwijkingen, waarop zelden een pathologisch-anatomische diagnose kan worden gesteld.

Bij vijf van de eigen waarnemingen bij jonge patiënten werd met zekerheid de diagnose focale locale glomerulonefritis gesteld; bij twee werd deze diagnose met waarschijnlijkheid gesteld; eenmaal luidde de diagnose: 'minimale afwijkingen'. Bij allengeschiedde dit eveneens aan de hand van nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie.

Bij patiënten, die overlijden ten gevolge van hereditaire nefritis (Alport) worden eindstadia van chronische glomerulonefritis en pyelonefritis gevonden. Op basis van de bevindingen, verkregen met naaldbiopsie, wordt verondersteld, dat de primaire histologische afwijkingen bij hereditaire nefritis (Alport) bestaan uit focale locale glomerulonefritis; in eindstadia van de ziekte is dit niet meer te differentiëren van diffuse glomerulonefritis en/of pyelonefritis.

Alle in de literatuur vermelde veronderstelde wijzen van overerving van hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) worden uitgebreid besproken. X-gebonden chromosomale overerving, partieel gebonden X-chromosomale overerving en autosomaal gebonden overerving, waarbij het chromosoom, waarop het pathologische gen gelokaliseerd is, gedurende de meiosis, bij de vrouw bij voorkeur terecht komt in de oöcyt en niet in het poollichaampje, en bij de man bij voorkeur in de spermatozo met het X-chromosoom ('meiotic drive') worden na argumentatie weerlegd of als onwaarschijnlijk verworpen. Geconcludeerd wordt, dat autosomale binding van het pathologische gen, dat dominant en pleiotroop is, het meest waarschijnlijk is. De perceptieve slechthorendheid wordt verondersteld door hetzelfde gen te worden veroorzaakt.

Omtrent de pathogenese, waar niets met zekerheid van bekend is, wordt voorzichtig verondersteld, dat hereditaire nefritis met perceptieve slechthorendheid (Alport) op een toxische response berust als reactie op een onbekend agens.

Naar aanleiding van één eigen waarneming wordt er de aandacht op gevestigd, dat corticosteroiden mogelijk een ongunstig effect uitoefenen op hereditaire nefritis (Alport).

## HOOFDSTUK VIII

### EEN FAMILIE MET HEREDITAIRE IDIOPATHISCHE SCHROMPELNIEREN

#### 1 INLEIDING

In de inleiding op pag.10 zeiden wij reeds, dat erfelijke nierziekten zich op verschillende wijzen kunnen manifesteren. Dit is uiteraard afhankelijk van de aard en de lokalisatie van het defect.

Whalen en McIntosh (1962) geven in hun overzicht over erfelijke nierziekten de volgende indeling (verkort weergegeven):

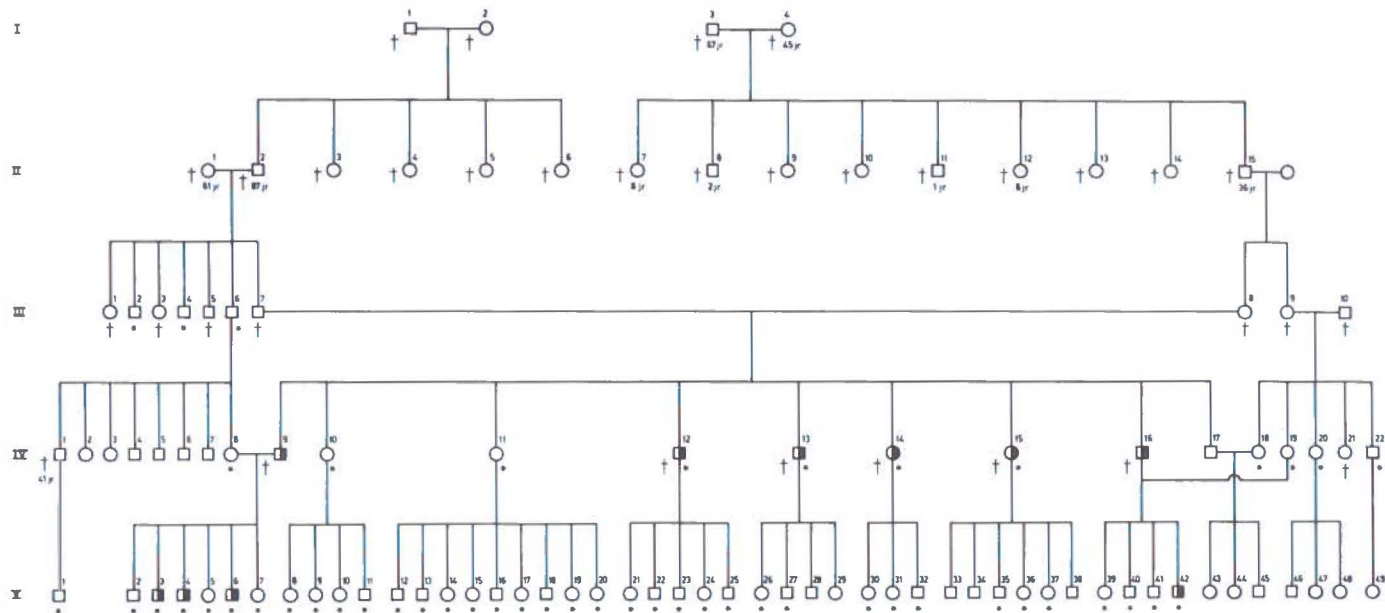
- 1 Renale tubulus-defecten
  - a proximale tubulus
  - b distale tubulus en lis van Henle
- 2 Stoornissen in anatomische ontwikkeling van de nier
- 3 'Nefritis'-achtige nierziekten (zie pag. 10)
- 4 Nefrolithiasis op erfelijke basis
  - a ten gevolge van tubulaire resorptie-stoornissen
  - b ten gevolge van 'inborn errors of metabolism'
- 5 'Diversen'. In deze groep worden ondergebracht deniette rubriceren erfelijke nierziekten en tevens de erfelijke ziekten, die tot renale vaatafwijkingen leiden (diabetes mellitus, essentiële hypertensie, familiair optredend faeochromocytoom).

Het is moeilijk om erfelijke nierziekten te rubriceren, omdat sommige ziekten in meer dan één groep kunnen worden ondergebracht en locale defecten in de nier na verloop van tijd ook diffuse afwijkingen kunnen gaan vertonen, zodat 'overlapping' optreedt.

Op de hier onder volgende bladzijden beschrijven wij een familie, waarin frequent schrompelnieren voorkomen. De stamboom van deze familie is weergegeven in figuur 41. Deze familie is afkomstig uit een tot voor kort sterk geïsoleerde streek, gelegen op de grens van de provincies Friesland en Groningen.

Uit de stamboom blijkt, dat in deze familie drie maal verwanten-huwelijken werden gesloten. Bij de erfelijkheids-analyse spelen deze verwanten-huwelijken een belangrijke rol (zie beneden).





*Figuur 41*  
*Stamboom van Familie T.-N.*  
*Voor verklaring der tekens: zie fig.6.*

Ondanks naspeuringen in enige gemeente-archieven konden wij niet meer gegevens verkrijgen over deze familie, dan vermeld staan in figuur 41. In het bijzonder waren wij geïnteresseerd, of er reeds vóór generatie I banden hadden bestaan tussen de twee families. Wij bezitten hieromtrent echter geen enkele informatie.

## 2 EIGEN WAARNEMINGEN.

### Ziektegeschiedenissen uit de familie T.-N.

M.T., stamboomnummer IV.9

Omtrent deze patiënt is helaas slechts weinig bekend. Zijne echtgenote deelde ons mee, dat hij ongeveer twee jaar vóór zijn overlijden wegens moeheid en slechte eetlust onderzocht werd door een internist. Het is niet bekend, wie deze specialist geweest is, zodat door ons geen gegevens konden worden opgevraagd. Op het advies van de specialist werd hij behandeld met een zoutarm en eiwitarm dieet wegens een een ziekte van de nieren. Dit had weinig effect. Twee jaar na het bezoek aan de internist, die slechts eenmaal werd bezocht, is hij thuis in comateuze toestand overleden. De laatste weken vóór zijn dood braakte hij veel, hij had enige malen een neusbloeding. Er werd géén obductie verricht. Volgens de echtgenote was patiënt niet hardhorend. Hij overleed in 1942 op 38-jarige leeftijd.

J.T., geboren 1-7-1913, statusnummer 521247, stamboomnummer IV.12

In 1952, toen 39 jaar oud, is patiënt gaan klagen over hoofdpijn. Hiervan had hij vrijwel de gehele dag last. Tevoren was hij nimmer ernstig ziek geweest, met name heeft hij geen nierontsteking, roodvonk of keelontsteking doorgemaakt. Hij vervulde normaal zijn dienstplicht en kon zijn arbeid als boer altijd goed verrichten. Er bestonden ook geen mictieklachten. De geconsulteerde huisarts vond een verhoogde bloeddruk en verwees hem naar de interne polikliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Aldaar werd een bloeddruk gevonden van 260-140 mm Hg, reden waarom hij werd opgenomen in de interne kliniek. Bij opname (oktober 1952) maakte hij geen zieke indruk. De slijmvliezen waren niet anaemisch. De veneuze druk was niet verhoogd. Het hart was percutoir vergroot naar links. De ictus cordis werd een vingerbreedte buiten de medio-claviculairlijn gevoeld. De harttonen waren zuiver. De aorta-component van de tweede toon was luider dan de pulmonale component. Bloeddruk 260-140 mm Hg. Het lichamelijk onderzoek leverde overigens geen afwijkingen op.

Laboratoriumgegevens: Bloed haemoglobinegehalte 66%; bloedbezinkingssnelheid 40-83 mm, later 35-70 mm; leukocyten 7200 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; ureum 101 mg%; natrium 139,6 maeq/l, kalium 6,0 maeq/l, chloor 89,9 maeq/l. Urine: albumine ++; Esbach 0.5‰; reductie negatief; sediment: enkele leukocyten en erythrocyten per gezichtsveld, tevens enkele korrelcilinders per gezichtsveld. Elektrocardiogram: geen afwijkingen. Thoraxfoto: behoudens een brede aorta, aan hart en longen geen afwijkingen.

Hij werd behandeld met bedrust en een streng zoutarm en eiwitarm dieet (15 gram eiwit). Onder invloed hiervan daalde de bloeddruk tot 185-115 mm Hg. Het ureumgehalte in het bloed daalde tot 50 mg%. Subjectief trad er eveneens een sterke verbetering op. De hoofdpijnen verdwenen geheel. De fundus oculi vertoonde beiderzijds talrijke exsudaten en bloedingen. Het beeld van de fundus veranderde niet, ondanks het dalen van de bloeddruk. Na ruim een maand werd hij ontslagen. Thuis hield hij vrijwel de gehele dag bedrust. Hij hield zich streng aan het zoutarme en eiwitarme dieet. In 1953 werd hij regelmatig poliklinisch gecontroleerd. De bloeddrukwaarden bedroegen 170-180 mm Hg systolisch, 90-110 mm Hg diastolisch. De ureumwaarde van het bloed varieerde van 35-90 mg%.

Na juni 1953 werd patiënt niet meer teruggezien tot juni 1956. In de tussenliggende jaren had hij zich streng aan het voorgeschreven dieet gehouden. Na het overlijden van zijn echtgenote had hij echter zijn dieetvoorschriften verwaarloosd, waarna de toestand snel achteruit ging. In juni 1956 verscheen hij, wegens sinds enige weken bestaande moeheid, kortademigheid bij inspanning, en sufheid op de interne polikliniek. Ook klaagde hij weer over hoofdpijn. Hij werd wederom opgenomen (2e opname). Bij opname werd een zieke en suffe man gezien, met een droge, gelige huid. Er bestond een duidelijke uraemische foetor ex ore, en er bestond een Kussmaulse ademhaling. Bloeddruk 160-90 mm Hg. De veneuze druk was niet verhoogd. Het hart was percutoir vergroot naar links; de harttonen waren zuiver. In de linker flank werd pleuritisch wrijfgeruis gehoord. Er bestond oedeem rond de enkels. Overigens leverde het onderzoek geen afwijkingen op.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 53%; bloedbezinkingssnelheid 115-152 mm; leukocyten 7200 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; ureum 430 mg%; natrium 130,9 maeq/l, kalium 6,5 maeq/l, chloor 97,7 maeq/l. Alkalireserve 15,9 vol%; fenol-rood-proef: geen uitscheiding. Calciumgehalte 5,9 mg%. Totale eiwitgehalte van het serum 8,72 gram%. Papierelektroforese: albumine 50,2%, alfa<sub>1</sub>-globuline 6,8%, alfa<sub>2</sub>-globuline 14,4%, beta-globuline 4%, gamma-globuline 20,2%. Urine: albumine +; Esbach  $\frac{1}{4}$ o; s.g. van de urine 1007-1010; reactie: zuur; sediment: geen afwijkingen.

Patiënt werd behandeld met een zoutarm, 15 gram eiwit dieet. Tevens werd intraveneus glucose, bicarbonaat en bloed toegediend. De toestand verbeterde subjectief sterk. Ook objectief trad er enige verbetering op. Het kaliumgehalte van het serum daalde tot 4,6 maeq/l, het ureumgehalte tot 313 mg%. Het calciumgehalte steeg tot 9,2 mg%, de alkalireserve tot 46,8 vol%. Na 42 dagen werd hij in redelijke algemene toestand ontslagen.

De toestand bleef thuis aanvankelijk redelijk, doch in januari 1957 volgde wederom opname (3e opname) wegens het recidiveren van zijn klachten. Bij opname maakte hij een suffe indruk. Er bestond wederom een uraemische foetor ex ore. Er bestond een Kussmaulse ademhaling. De huidskleur was bleekgeel. Het gelaat was wat paf-ferig. Het neusslijmvlies was bloederig, de tong beslagen. De veneuze druk was niet verhoogd. Het hart was percutoir vergroot naar links; er werd een zachte systolische soufflé gehoord aan de punt. Bloeddruk 200-125 mm Hg. Er bestonden geen oedemen. Het overige onderzoek leverde geen afwijkingen op.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 35%; ureum 425 mg%; kalium 4,2 maeq/l. Circulatietijd 20 seconden. Urine: albumine +; Esbach 2o; sediment: enkele erythrocyten, enkele leukocyten en enkele epitheelcellen per gezichtsveld; geen cylinders.

Hij werd wederom behandeld met een zoutarm, 25 gram eiwit dieet, bloedtransfusies en strofantine i.v. Desondanks ging de toestand achteruit. De decompensatieverschijnselen namen toe, het ureumgehalte steeg tot 8 gram per liter, het kaliumgehalte tot 7.31 maeq/l; de urineproductie daalde tot 120 ml per 24 uur. Hij overleed twaalf dagen na de laatste opname in comateuze toestand op 44-jarige leeftijd.

Zijn echtgenote deelde ons na zijn dood mee, dat hij niet slechthorend was geweest.

Bij de obductie (S 12.661) werd longoedeem gevonden, met vrij vocht in de pleuraholte; het hart was sterk vergroot (735 gram). Er was tevens vrij vocht in de buikholte aanwezig. Er bestonden uitgesproken schrompelnieren (samen 130 gram). Het kapsel liet met enige moeite los. Het oppervlak was fijnkorrelig. De korrels waren rood op een bleek-bruine ondergrond. Op doorsnee was de schors versmald; de pyela en ureteren vertoonden geen afwijkingen. De Arteria Renalis vertoonde slechts een geringe sclerose. Bij microscopisch onderzoek van het nierweefsel werd het beeld van schrompelnieren gevonden. Er waren veel, gedeeltelijk ischaemische, hyaliene glomeruli. Er werd in deze glomeruli tevens dikwijls pericapsulaire fibrose gevonden. De resterende glomeruli waren vrij fors; in de PAS-kleuring bleek, dat bij deze glomeruli de basale membranen vaak iets rimpelig waren. Het interstitiële bindweefsel was toegenomen en bevatte verspreid infiltraten van lymfocyten. Er bestond echter geen diffuse lymfocyttaire infiltratie. Van de tubuli was nog slechts een klein gedeelte normaal; het grootste gedeelte was atrofisch. Een klein deel der tubuli was gedilateerd, sommige toonden cysteuze verwijding met of zonder grote eiwitcilinders in het lumen. Vooral de kleine arteriën toonden flinke arteriële sclerotische verdikking van de wand. Het beeld paste het beste bij arteriële sclerotische schrompelnieren, hoewel pyelonefritische schrompelnieren moeilijk met zekerheid konden worden uitgesloten. Helaas werd het pyelumslijmvlies destijds niet microscopisch onderzocht; macroscopisch toonden de pyela geen afwijkingen.

Korte samenvatting: Bij een 39-jarige man, die zijn huisarts raadpleegde voor hoofdpijn, werd een ernstige hypertensie vastgesteld, met sterk gestoorde nierfuncties. De urine bevatte geringe hoeveelheden eiwit, het sediment enkele leukocyten, erythrocyten en enkele korrelcilinders per gezichtsveld. Patiënt was niet slechthorend. Hij was tevoren nooit ziek geweest. Na enkele jaren overleed patiënt in een uraemisch coma, tengevolge van toegenomen nierinsufficiëntie. Bij obductie en bij microscopisch-anatomisch onderzoek werden schrompelnieren gevonden. Histologisch vertoonde het beeld de meeste overeenkomst met dat van schrompelnieren op basis van arteriële sclerose.

A.T., geboren 5-12-1908, statusnummer 46373, stamboomnummer IV.13

Patiënt is vroeger nooit ernstig ziek geweest. Nooit angina, roodvonk, of een nierontsteking doorgemaakt. Hij kon zijn werk als landbouwer altijd goed verrichten. Hij heeft nooit mictieklachten gehad. In 1944 ging hij klagen over stekende pijnen in de borst. Bovendien was hij gauw vermoeid; soms ook hoofdpijn. Het gelaat en/of de handen waren nimmer opgezet geweest. Het aspect van de urine was niet abnor-

maal geweest, alhoewel de mictie de laatste tijd wat in frequentie was toegenomen. Patiënt werd in november 1944 door zijn huisarts verwezen naar de interne polikliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Uit de summier gegevens uit die tijd maakten wij op, dat bij patiënt een bloeddruk werd gevonden van 180-120 mm Hg. Ureum-clearance volgens Van Slijke 24%. Urine: albumine negatief; sediment geen afwijkingen. Hem werd bedrust en een zoutarm en eiwitarm dieet geadviseerd. Een maand na het eerste poliklinische bezoek was hij klachtenvrij. De bloeddruk bedroeg 190-150 mm Hg. Urine: albumine spoor. Sediment 3-5 leukocyten per gezichtsveld. Ureum-clearance volgens Van Slijke 30%. Hij werd steeds poliklinisch gecontroleerd. In oktober 1945 bedroeg het ureumgehalte van het bloed 160 mg%. De urine bevatte steeds een spoor eiwit.

In april 1946 werd hij opgenomen wegens klachten over misselijkheid, braken, duizeligheid en moeheid. De laatste dagen vóór opname had hij frequent dunne ontlasting geproduceerd. Bij opname zag men een slecht uitziende man, in slechte voedingstoestand; de huidskleur was vaalbleek. De huid was droog. Er bestond een uraemische foetor ex ore. De tong was droog en beslagen. De bloeddruk was 120-95 mm Hg. Het lichamelijk onderzoek leverde overigens geen bijzonderheden op.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 95%; leukocyten 4400 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 48-84 mm; ureumgehalte 110 mg%, later oplopend tot 450 mg%. Fenolrood-uitscheiding: 12%; alkalireserve 75,2 vol%; chloor 106,7 maeq/l. Urine: albumine +; sediment: sporadisch enkele erythrocyten, leukocyten en epitheelcellen per gezichtsveld; s.g. urine 1010; fundus oculi: geen afwijkingen.

Hij werd behandeld met een zoutarm, eiwitarm dieet, en tevens een vochtbeperking (800 ml per dag). De urineproductie bedroeg 800-1400 ml per dag. Er werd nog cystoscopie verricht; bij dit onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De toestand ging snel achteruit. Het ureumgehalte liep sterk op (zie boven). Zestien dagen na opname werd patiënt in ernstig zieke toestand ontslagen. Vier dagen na ontslag is hij thuis overleden op 38-jarige leeftijd. Obductie werd niet verricht.

Korte samenvatting: Bij een 36-jarige man werden verhoogde bloeddruk en verminderde nierfuncties vastgesteld. De urine bevatte een spoor eiwit, het sediment slechts sporadisch enkele leukocyten en erythrocyten. Patiënt was tevoren nimmer ernstig ziek geweest. Hij overleed op 38-jarige leeftijd in een uraemisch coma, tengevolge van de toegenomen nierinsufficiëntie. Er werd geen obductie verricht.

H.M.-T., geboren 18-3-1902, statusnummer 561214, stamboomnummer IV.14

Omstreeks 1954 bezocht patiënte haar huisarts wegens hoofdpijnklaften. Deze vond een verhoogde bloeddruk en schreef haar een zoutarm dieet voor. Subjectief verminderden door deze maatregel haar klachten. In 1956 ging zij klagen over moeheid en lusteloosheid. Zij was ook dikwijls misselijk, soms ook duizelig. De huisarts stelde bloedarmoede vast en schreef haar ijzerpillen voor. De klachten bleven echter bestaan; patiënte kreeg een heftige neusbloeding, hetgeen de reden was, dat zij werd verwezen naar de interne polikliniek van het Academisch Ziekenhuis te

Groningen. Poliklinisch werd een ureumgehalte van 350 mg% vastgesteld. Opname volgde twee dagen later. Patiënte zou tevoren nooit ernstig ziek zijn geweest. Zij had geen mictieklachten. Over het verloop van haar zwangerschappen is niets bekend. Bij opname (1956) werd een zieke, uitgedroogde vrouw gezien, met anaemische slijmvliezen en een uraemische foetor ex ore. Het lichamelijk onderzoek leverde overigens geen afwijkingen op. Bloeddruk 195-95 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 10.8 gram%; leukocyten 15,600 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 85-140 mm; ureum 425 mg%; natrium 134,5 maeq/l, chloor 97,3 maeq/l, kalium 5,8 maeq/l; alkali-reserve 12,9 vol%; CO<sub>2</sub>-spanning 11,1 mm Hg; pH 7.32. Urine: albumine +, reductie negatief, sediment 2-3 leukocyten per gezichtsveld, overigens geen afwijkingen.

Patiënte werd behandeld met glucose en invertsuiker intraveneus, en tevens een zoutarm, 25 gram eiwit-dieet. De toestand ging echter snel achteruit. De urine-productie per dag bedroeg 600-1100 ml, met een s.g. van 1011. Het kaliumgehalte van het serum steeg tot 6,3 maeq/l, terwijl het natriumgehalte van het serum daalde tot 113,1 maeq/l. Zij braakte de laatste dagen voor haar overlijden frequent. Zij overleed zeven dagen na opname in een uraemisch coma, op 54-jarige leeftijd.

Bij obductie (S 12.502) werd in alle longkwabben uitgebreide pneumonie gevonden. Het hart was hypertrofisch (gewicht 320 gram). De coronair-vaten waren niet sclerotisch en hadden een gave intima. De aorta vertoonde slechts geringe arteriosclerose. De nieren waren symmetrisch en klein (140 gram tezamen). De kapsels waren vrij lastig van het grof gekorrelde oppervlak te verwijderen. Aan het oppervlak was een streepvormige vaattekening zichtbaar. Op het sneevlak was de schors-merg-verdeling onduidelijk. Het slijmvlies van de beide pyela was bleek. Bij microscopisch onderzoek werd een toename van het interstitiële bindweefsel gevonden, met een flinke interstitiële ontstekingsreactie, voornamelijk lymfocytair, doch ook met enkele plasmacellen. Vele glomeruli waren hyaliengedegeneerd, de overige glomeruli leken normaal. Soms bestond er enige kapselverdikking. Er was veel tubulus-atrofie; de overige tubuli waren wat verwijd; een klein aantal was aanzienlijk verwijd. Locaal in de nier werd een aantal kleine cysten gevonden, met eiwitmateriaal gevuld en met plat of laag kubisch epitheel bekleed; deze cysten werden als een ontwikkelingsstoornis opgevat. De vaten toonden flinke arterio- en arteriolasclerotische veranderingen. De histologische diagnose werd hier gesteld op arteriolasclerotische schrompelnieren.

Korte samenvatting: Een 54-jarige vrouw overleed tengevolge van ernstige nierinsufficiëntie. Zij had slechts enige maanden klachten, en zou tevoren nooit ernstig ziek zijn geweest. De urine bevatte een spoor eiwit en het sediment slechts enkele leukocyten per gezichtsveld. Bij obductie werden schrompelnieren gevonden. Het microscopisch beeld vertoonde de meeste overeenkomst met arteriolasclerotische schrompelnieren.

S.S.-T., geboren 12-7-1899, stamboomnummer IV.15

Patiënte werd in oktober 1956 opgenomen in het ziekenhuis te Drachten (collega A. de Jong, internist te Drachten). Bij binnenkomst was zij in shock. Het ureumge-



halte bedroeg 500 mg%. Na een kortdurende verbetering is de toestand snel achteruitgegaan, zonder dat de behandelend geneesheer een juist inzicht in de oorzaak van het primaire lijden heeft kunnen krijgen. Zij overleed op 57-jarige leeftijd in een uraemisch coma. Van haar dochter vernamen wij, dat patiënte, voorzover bekend, tevoren nooit enige ziekte van betekenis had doorgemaakt. Zij was niet slechthorend.

Obductie: Er werd een pneumonie gevonden in de linker onderkwab; er bestond tevens een purulente bronchitis. De nieren waren zeer klein en geschrompeld. Ook het kaliber van de arteriën was klein. De door collega Eggink, patholoog-anatoom te Leeuwarden, ter inzage gestuurde coupes van de nieren toonden het beeld van schrompelnieren in een vergevorderd stadium. Vele glomeruli waren hyalien gedegenereerd, de niet hyaliene glomeruli leken wat celrijk. Er was echter geen proliferatie van het epitheel van de kapsel van Bowman. Het flink toegenomen interstitiële bindweefsel toonde veel lymfocytair en plasma-cellulair infiltraat. Er bestond een uitgebreide tubulus-atrofie. De resterende tubuli waren wijd, sporadisch zelfs cysteus. De lumina bevatten eiwit, leukocyten en cel-debris. Er was een uitgebreide arteriosclerotische verdikking van de wand van de grotere arteriën en arteriolen. Als mogelijkheid voor de differentiaal diagnose kwamen hier naar voren glomerulonefritische, of arteriosclerotische schrompelnieren. Helaas was er geen materiaal bewaard om opnieuw in te sluiten. De reeds in 1956 gemaakte coupes waren dik en zijn daardoor thans moeilijk te beoordelen. Speciaal was dit het geval bij de waardering van de celrijkdom der glomeruli. Met zekerheid kon hier dan ook geen diagnose gesteld worden.

Korte samenvatting: Een 57-jarige vrouw overlijdt in een uraemisch coma tengevolge van ernstige nierinsufficiëntie. Voorzover bekend zou zij tevoren nooit ernstig ziek zijn geweest. Bij obductie werden schrompelnieren gevonden. Bij microscopisch onderzoek kon geen zekere diagnose worden gesteld.

M.T., geboren 1-3-1906, stamboomnummer IV.16

Van deze patiënt is slechts weinig bekend. Vaststaat, dat hij in 1944 op 38-jarige leeftijd is overleden. Hij leed aan een nierziekte. Enige jaren vóór zijn dood begon hij te klagen over moeheid en verminderde eetlust. Hij kreeg een streng zoutloos en eiwitarm dieet voorgeschreven. Het is niet bekend of patiënt door een specialist werd onderzocht. De algemene toestand is langzamerhand achteruit gegaan. Vlak voor zijn dood had hij frequent neusbloedingen. Tevens braakte hij veel; er bestond een ernstige foetor ex ore. Patiënt is thuis in comateuze toestand overleden. Er werd geen obductie verricht.

T.T., geboren 4-2-1933, statusnummer 50312, stamboomnummer V.3

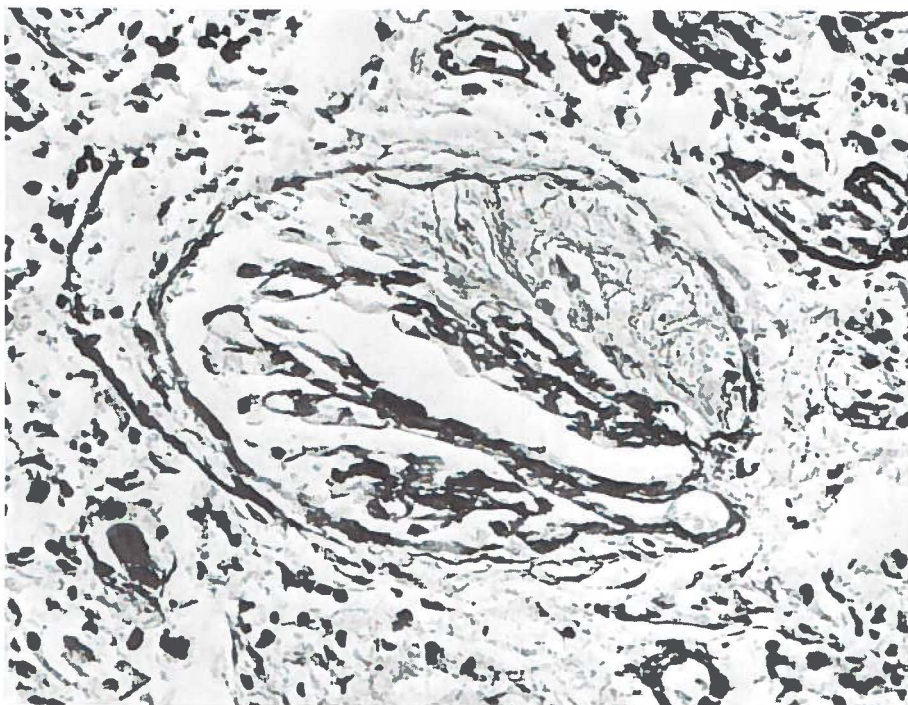
Patiënt bezocht in 1965 de steriliteitspolikliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen wegens kinderloosheid van zijn huwelijk. Daar werd een verhoogde bloeddruk vastgesteld, reden waarom hij werd verwezen naar de interne polikliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. Hij voelde zich volkomen gezond. Te-

voren was hij nimmer ernstig ziek geweest. Hij had normaal zijn dienstplicht vervuld. Poliklinisch werd een verhoogde bloeddruk en een verhoogd creatininegehalte van het serum vastgesteld. Hij werd opgenomen ter observatie. Het lichamenlijk onderzoek leverde geen afwijkingen op. Patiënt is een geheel normaal ontwikkelde jongeman. Bloeddruk 150-110 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 13,2 gram%; haematocriet 35%; thrombocyten 145.000 per  $\text{mm}^3$ ; leukocyten 3400 per  $\text{mm}^3$ , normale differentiatie. Bezinkingssnelheid 7-19 mm; ureum 65 mg%; creatinine 2,12 mg%; 24-uurs clearance 44 ml/min.; natrium 135,0 maeq/l; kalium 3,92 maeq/l; chloor 104,4 maeq/l; antinucleaire kernfactoren negatief; anti-perinucleaire faktor negatief. L.E. cellen negatief; rheuma-serologie negatief; anti-streptolysine titer 150 E per ml; tot. lipiden 1125 mg%; cholesterol 2,40 mg%; calcium 10,4 mg%; fosfaat 3,2 mg%; urinezuur 4,8 mg%; Wasserman reactie negatief; Pirquet reactie negatief. Totaal eiwitgehalte 7,56 gram%. Papier-elektroforese: albumine 63,8%,  $\alpha_1$ -globuline 4,1%,  $\alpha_2$ -globuline 6,1%, beta-globuline 9,8%, gamma-globuline 16,2%. Immuno-elektroforese: geen afwijkingen. Glucose-belastingscurve: normaal. Urine: albumine negatief; reductie negatief; sediment bij herhaling geen afwijkingen. Eiwituitscheiding in 24-uurs-urine: negatief. Aldosteron-uitscheiding per 24 uur: 7,5  $\mu$ gram (na vijf dagen normaal zoutgebruik); 17-ketosteroiden-uitscheiding per 24 uur: 17,6 mg; 17-hydroxycorticoiden-uitscheiding per 24 uur: 13,7 mg; pH urine na orale toediening van 6 gram  $\text{NH}_4\text{Cl}$  na één uur: van 5,25 tot 4,88. Amandelzuurquotiënt 2,30. Urinekeek: steriel; aminozurenuitscheiding 500,4 mg/24 uur; aminozurespectrum: normaal beeld. Concentratieproef: s.g. tot 1014. Hydroxyproline-uitscheiding per 24 uur: 33 mg. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Intraveneus pyelogram (met dubbele hoeveelheid contrast): links werd de onderste kelkengroep niet fraai gevuld, doch overigens vertoonde het beeld van niercontouren, calices, pyela en ureteren geen afwijkingen. Renografie (met 30  $\mu\text{C}$  diodrast): de curven zijn symmetrisch; het vasculaire segment verloopt wat traag, ook het secretoire segment bereikte wat laat zijn top; overigens werden geen afwijkingen gezien. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Audiogram: geen afwijkingen. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen.

Er werd een nierbiopsie verricht (218409). De nierbiopsie bestond uit twee kleine fragmentjes, waarin tezamen 14 glomeruli; 8 hiervan waren hyalinen (zie fig. 42), de overige glomeruli maakten een normale indruk, behalve een enkeliets celrijk hardje. Er was vrij veel rondcelinfiltraat in het interstitium. Enkele hyaliene glomeruli waren door dit infiltraat omgeven. Er was veel tubulusatrofie. Er was een duidelijke arteriolasclerose. Het beeld paste bij arteriolasclerotische schrompelnieren. Gezien een enkel celrijk hardje in de niet-hyaline glomeruli werd nog de mogelijkheid van een focale lokale glomerulonefritis met ernstige glomerulusatrofie overwogen (zie fig. 43). Aangezien deze afwijkingen in de niet-hyaline glomeruli uiterst gering waren en waarschijnlijk meer op ischaemische dan op echte proliferatieve veranderingen berustten, leek dit onwaarschijnlijk.

Korte samenvatting: Bij een 32-jarige man, die in het geheel geen klachten heeft, werden bij verrassing een verhoogde bloeddruk en nierfunctiestoornissen gevonden. De urine vertoonde geen afwijkingen. Patiënt is tevoren nooit ernstig ziek geweest. Het audiogram was geheel



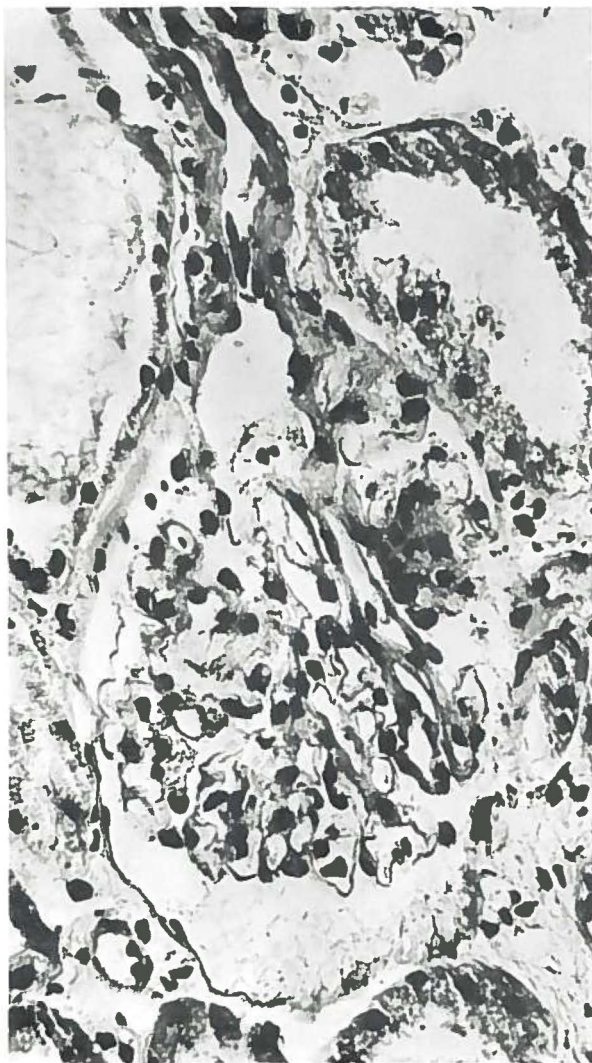
*Figuur 42*  
*Ischaemisch te gronde gaande glomerulus uit biopsie-preparaat van T.T.*  
*(fam. T., V.3).*  
*De Bowmanse ruimte is opgevuld door celarm collageen bindweefsel. PAS 500x*

normaal. Bij microscopisch anatomisch onderzoek van het nierweefsel, verkregen met behulp van percutane naaldbiopsie, werd de diagnose gesteld op arteriolosclerotische schrompelnieren in ontwikkeling.

A.T., geboren 21-3-1940, statusnummer 52510, stamboomnummer V.4

Patiënt bezocht op ons verzoek de interne polikliniek, in verband met het familie-onderzoek. Wij vonden een verhoogde bloeddruk en een verhoogd ureum- en creatininegehalte. Hij werd opgenomen voor observatie. Patiënt is geheel klachtenvrij, voelt zich geheel gezond. Tevoren is hij nimmer ernstig ziek geweest. Hij werd goedgekeurd voor militaire dienst. Hij is niet slechthorend. Het lichamelijk onderzoek van deze gezond uitziende en normaal ontwikkelde jongeman leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 150-100 mm Hg, later dalende tot 140-80 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 12,8 gram%; haematocriet 39%; trombocyten 110.000 per mm<sup>3</sup>; leukocyten 4300, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 10-15 mm; ureum 56 mg%; creatinine 1.30 en 1.24 mg%; 24-uurs



***Figuur 43***

*Deze glomerulus toont een klein lokaal celrijk haardje.  
Afkomstig uit biopsie-preparaat van T.T. (fam. T., V.3). H&E 500x*

clearance (twee maal verricht) 95 ml en 64 ml per minuut; natrium 140 maeq/l, kalium 4,22 maeq/l, chloor 107,0 maeq/l. Anti-kern factoren negatief, antiperinucleaire faktor: negatief; anti-streptolysine titer kleiner dan 100 E per ml. L.E.-cellen negatief; tot. lipiden 825 mg%; cholesterol 212 mg%; calcium 10,2 mg%; fosfaat 2,6 mg%; urinezuur 6,4 mg%; Pirquet-reactie: negatief; Wasserman reactie: negatief. Totaal eiwitgehalte 6,39 gram%. Papierelektroforese: albumine 65,8%,



alfa<sub>1</sub>-globuline 4,2%, alfa<sub>2</sub>-globuline 7,0%, beta-globuline 10,4%, gamma-globuline 12,6%. Immuno-elektroforese: geen afwijkingen. Glucose-belastingscurve: normaal. Urine: albumine negatief; reductienegatief; sediment (bij herhaling): sporadisch een leukocyt, overigens geen afwijkingen. Eiwituitscheiding in de urine per 24 uur: negatief tot een spoor. Aldosteron-uitscheiding per 24 uur: 1 µgram (na 5 dagen normaal zoutgebruik); 17-ketosteroiden-uitscheiding per 24 uur: 17.9 mg; 17-hydroxycorticoiden-uitscheiding per 24 uur: 9.7 mg; pH urinena orale toediening van 6 gram NH<sub>4</sub>Cl (na één uur) van 4,94 tot 4,79. Amandelzuurquotiënt: 1.58. Urinekweek: steriel. Aminozuuruitscheiding in de urine 325 mg per 24 uur. Aminozuurspectrum: normaal beeld. Hydroxyproline-uitscheiding per 24 uur: 25,6 mg. Concentratieproef: s.g. tot 1014. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Intraveneus pyelogram: normale niercontouren. Rechts zijn in de middenpool enkele kelken wat plomp van vorm; in de onderpool zijn de kelken niet fraai gevuld en zijn mogelijk iets gedeformeerd. Links wordt een normaal beeld gezien van de contrastuitscheiding. De pyela en ureteren vertonen verder geen afwijkingen. Renografie (met 30 µC diodrast): de curven zijn symmetrisch en vertonen verder een volkomen normaal beeld. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Audiogram: geen afwijkingen. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen.

Er werd een nierbiopsie verricht (221264). De nierbiopsie bevatte 6 normale glomeruli en 5 hyaliene. De proximale tubuli waren wat wijd; in de lumina werden enkele eiwit- en korrelcilinders gevonden. Er waren twee veldjes met tubulusatrofie. Het interstitium was toegenomen, er waren geen schuimcellen. De kleine arteriën toonden enige intima- en media-proliferatie: er bestond dus arteriolsclerose. Het beeld was vergelijkbaar met de afwijkingen van zijn broers M.T. (V.6) en T.T. (V.3). Diagnose: arteriolsclerotische schrompelnieren in ontwikkeling.

Korte samenvatting: Bij een 25-jarige jongeman, die geheel klachtenvrij was, werd een licht verhoogde bloeddruk vastgesteld, die echter bij rust tot normale waarde daalde. De nierfuncties waren licht gestoord. De urine vertoonde geen afwijkingen. Ook deze patiënt was tevoren nooit ernstig ziek geweest. Het audiogram vertoonde geen afwijkingen. Bij microscopisch anatomisch onderzoek van het nierweefsel, verkregen met behulp van naaldbiopsie, werd de diagnose gesteld op arteriolsclerotische schrompelnieren in ontwikkeling.

M.T., geboren 13-12-1934, statusnummer 52476, stamboomnummer V.6

Patiënt bezocht opons verzoek de interne polikliniek. Hij was geheel klachtenvrij. Hij was tevoren nimmer ernstig ziek geweest. Hij was goedgekeurd voor militaire dienst. Wij vonden een verhoogde bloeddruk en een verhoogd ureum- en creatininegehalte, reden waarom wij hem opnamen voor observatie. Het lichamelijke onderzoek van deze gezond uitziende en normaal ontwikkelde jongeman leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 170-110 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 9,8 gram%; haematocriet 32%; thrombocyten 202,500 per mm<sup>3</sup>; leukocyten 5100 mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; bloedbezinkingssnelheid 30-55 mm; ureum 120 mg%; creatinine 3,06 en 3,26 mg%;

24-uurs clearance (twee maal verricht): 19 en 22 ml per minuut; natrium 137,0 maeq/l; kalium 4,28 maeq/l; chloor 104,0 maeq/l. Anti-kern factoren: negatief. Anti-perinucleaire faktor: negatief. L.E.-cellen: negatief. Anti-streptolysine titer: kleiner dan 100 E per ml. Tot. lipiden 825 mg%; cholesterol 230 mg%; calcium 10,0 mg%; fosfaat 3,7 mg%. Urinezuur 6,6 mg%. Totaal eiwitgehalte van het seum: 7,60 gram%. Papierelektroforese: albumine 56,1%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4,8%, alfa<sub>2</sub>-globuline 10,2%, beta-globuline 12,6%, gamma-globuline 16,3%. Glucose-belastingscurve: normaal. Immuno-elektroforese: geen afwijkingen. Serumijzergehalte 140 gamma%. Pirquet reactie: negatief. Wasserman reactie: negatief. Urine: albumen: negatief; reductienegatief; sediment (bijherhaling): enkele leukocyten per gezichtsveld, doch overigens geen afwijkingen. Aldosteron-uitscheiding per 24 uur (na 5 dagen normaal zoutgebruik): 12 µgram; 17-ketosteroiden-uitscheiding per 24 uur: 17,4 mg; 17-hydroxycorticoïden-uitscheiding per 24 uur: 6,2 mg; pH urine na orale toediening van 6 gram NH<sub>4</sub>Cl (na twee uur) van 5.98 tot 5.31. Amandelzuurquotiënt: 1.94. Eiwit-uitscheiding in de urine per 24 uur: negatief. Aminozuuruitscheiding in de urine: 421,0mg per 24 uur. Aminozuurspectrum: geheel normaal beeld. Hydroxyproline-uitscheiding: 36 mg per 24 uur. Urine-kweek: steriel. Concentratieproef: s.g. tot 1011. Intraveneus pyelogram (met dubbele hoeveelheid contrast): de linker nier vertoont een normale contour; de lengte bedraagt 13 cm; de contour van de rechter nier is moeilijk te onderscheiden, voorzover te beoordelen vertoont deze geen afwijkingen. Het uitscheidingsbeeld van de linker nier is normaal; rechts wordt het contrast slecht uitgescheiden. Dit beeld vertoont, voorzover te beoordelen, geen afwijkingen. Renografie (met 30 µC diodrast): de curven zijn symmetrisch; de excretoire fase van de curve verloopt wat traag, doch overigens vertoont het beeld geen afwijkingen. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Elektrocardiogram: geen afwijkingen. Audiogram: geheel normaal beeld. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Keeluitstrijk: geen pathogene micro-organismen.

Er werd een nierbiopsie verricht (221328). De nierbiopsie bestond uit merg en schors, waaraan een stukje nierkapsel. Naast één hyaliene waren er drie glomeruli zonder duidelijke afwijkingen. Soms waren hierin enkele plekken met wat grotere celrijkdom en lichte toename van PAS-positief materiaal te zien. Deze afwijkingen leken meer op ischaemie dan op een echt proliferatief proces te berusten. Er was veel toename van interstitieel weefsel. De kleine vaatjes toonden arteriolosclerotische wandverdikking. Sommige, verspreid liggende tubuli toonden een sterke verdikking van de basaal-membraan. Het was het beeld van een arteriolosclerotische schrompelnier in ontwikkeling.

Korte samenvatting: Bij een zich geheel gezond voelende jongeman werden verhoogde bloeddruk, anaemie en ernstige nierfunctiestoornissen vastgesteld. De urine vertoonde geen afwijkingen. Het audiogram was niet afwijkend. Patiënt was tevoren nimmer ernstig ziek geweest. Het nierweefsel, verkregen met behulp van percutane naaldbiopsie, vertoonde het beeld van een arteriolosclerotische schrompelnier in ontwikkeling.



D.T., geboren 2-3-1932, statusnummer 52766, stamboomnummer V.42

Opons verzoek bezocht patiënt de interne polikliniek. Hij was geheel klachtenvrij en verrichtte zijn werk als landbouwer normaal. Tevoren had hij geen ziekten van betekenis doorgemaakt. Wel is hij vroeger opgenomen geweest in een psychiatrische inrichting wegens een depressie. Poliklinisch werd er ook bij deze patiënt een verhoogde bloeddruk, een verhoogd ureum- en verhoogd creatininegehalte gevonden, reden waarom hij voor observatie werd opgenomen in de interne kliniek. Het lichamenlijk onderzoek van deze gezond uitziende en normaal ontwikkelde jongeman leverde geen afwijkingen op. Bloeddruk 160-95 mm Hg.

Laboratoriumgegevens: Bloed: haemoglobinegehalte 12,5 gram%; haematocriet 35%; leukocyten 6700 per mm<sup>3</sup>, normale differentiatie; thrombocyten 110.000 per mm<sup>3</sup>; bloedbezinkingssnelheid 17-36 mm; ureum 74 mg%; creatinine 2,31 mg%; 24-uurs clearance: 42 ml per minuut; natrium 138,0 maeq/l; kalium 5,05 maeq/l; chloor 110,2 maeq/l; calcium 9,2 mg%; fosfaat 3,5 mg%, urinezuur 5,1 mg%. Totale lipiden 1000 mg%; cholesterol 191 mg%. Anti-kern factoren: negatief. Anti-perinucleaire faktor: negatief. L.E.-cellen: negatief. Totaal eiwitgehalte van het serum: 7,75 gram%. Papierelektroforese: albumine 52,5%, alfa<sub>1</sub>-globuline 4,9%, alfa<sub>2</sub>-globuline 7,0%, beta-globuline 9,3%, gamma-globuline 21,8%. Immuno-elektroforese: geen afwijkingen. Urine: albumine negatief, reductie negatief. Sediment (bij herhaling) 1-4 leukocyten, sporadisch één erythrocyt per gezichtsveld. Concentratieproef: s.g. tot 1011. Eiwituitscheiding in 24 uren urine: negatief. Aldosteron-uitscheiding per 24 uur (na 5 dagen normaal zoutgebruik): 3 µgram; 17-ketosteroiden-uitscheiding per 24 uur: 16,1 mg; 17-hydroxycorticoïden-uitscheiding per 24 uur: 4,4 mg; pH urine na orale toediening van 6 gram NH<sub>4</sub>Cl (na één uur) van 4,94 tot 4,82. Amandelzuurquotiënt: 1,48. Aminozeuurscheiding in de urine 375,5 mg per 24 uur. Aminozeuren-spectrum: normaal beeld. Onderzoek oogarts: geen afwijkingen. Hydroxyproline-uitscheiding: 43 mg per 24 uur. Urinekweek: steriel. Glucose-belastingscurve: normaal. Pirquet-reactie: negatief; Wasserman-reactie: negatief. Thoraxfoto: geen afwijkingen. Intra-veneus pyelogram: geen afwijkingen. Renografie (met 30 µC diodrast): de curven zijn symmetrisch. Het secretoire segment bereikt wat traag zijn top. Ook de excretoire fase verloopt wat langzaam, doch overigens vertoont het beeld geen afwijkingen. Audiogram: normaal beeld.

Er werden nierbiopsie verricht (221682). De geheel uit schors bestaande nierbiopsie bevatte 7 glomeruli. Een hiervan was hyalien. Een gedeelte van de overige glomeruli leek wat fors, er was soms plaatselijk een zeer geringe toename van cellen of iets te veel PAS-positief materiaal in de axiale gebieden (zie fig. 44 en 45). Er waren veel atrofische tubuli met dikke basale membranen; in dezelfde gebieden was het interstitium toegenomen; de overige tubuli waren wat wijd en hadden laag kubisch epitheel. Er was slechts weinig interstitieel infiltraat te herkennen. Vele kleinere arterietakjes hadden een duidelijk verdikte wand. Op het beeld der glomerulicon even de mogelijkheid van een zeer geringe focale locale glomerulonefritis worden overwogen, alhoewel er geen echte proliferatie leek te bestaan. De flink uitgesproken tubulusatrofie en toename van interstitieel bindweefsel waren met deze geringe glomerulaire afwijkingen echter niet goed in overeenstemming te brengen. Het was dan ook meer waarschijnlijk, dat hier een beginnende schrompelnier op bodem van arteriolosclerose bestond. Gezien de geringe afwijkingen der biopsie was de differentiaal diagnose echter moeilijk.

Korte samenvatting: Bij een jongeman, die geheel klachtenvrij was, werden bij verrassing duidelijke nierfunctie-stoornissen vastgesteld. Hij was tevoren nooit ziek geweest. De urine bevatte slechts enkele leukocyten en sporadisch een erythrocyt. Het audiogram was geheel normaal. Het nierweefsel, verkregen met behulp van percutane naaldbiopsie, vertoonde een beeld, dat het meest overeenkwam met beginnende arteriolosclerotische schrompelnieren.

Overige leden van de familie T.-N.:

De doodsoorzaken van de personen uit de eerste generatie zijn ons onbekend. Van de personen uit de tweede generatie is bekend, dat II.3, II.4, II.5 en II.6 op jonge leeftijd overleden tengevolge van tuberculose. De doodsoorzaaken van II.7 tot en met II.15 zijn ons niet bekend.

In de derde generatie overleed geen enkel familielid tengevolge van een nierziekte. Alle nog in leven zijnde personen (III.2, III.4 en III.6) waren gezond. III.7 en III.8 overleden op 65- en 71-jarige leeftijd.

In de vierde generatie overleed IV.1 tengevolge van carcinoma ventriculi. IV.2 tot en met IV.7 konden niet worden onderzocht, doch waren hetero-anamnesticus geheel gezond, evenals hun nageslacht (niet vermeld in de stamboom).

IV.10 is een 50-jarige vrouw; zij klaagt over dikke enkels en onderbenen, die ontstaan zouden zijn na de partus van het derde kind. Overigens is zij geheel gezond en tevoren nooit ernstig ziek geweest. Lichamelijk onderzoek: dikke vrouw, xanthelasmata rond de ogen. Afgezien van oedeem rond de enkels levert het onderzoek geen afwijkingen op. Bloeddruk 210-130 mm Hg. Laboratoriumgegevens: Ureum 57 mg%; creatinine 0,96 mg%; cholesterolgehalte 400 mg% (nuchter); tot. lipiden 1575 mg% (nuchter). Bloedsuikergehalte 94 mg% (nuchter). Urine: albumine negatief, reductie negatief, sediment 4-6 leukocyten en enkele epitheelcellen per gezichtsveld. Thoraxfoto: het hart is vergroot naar links. Intraveneus pyelogram: dubbele ureteren links en een gespleten pyelum rechts, overigens geen afwijkingen. Audiogram: geen afwijkingen. Het is niet met zekerheid te zeggen, of de hypertensie en de aangeboren afwijkingen aan nieren en afvoerwegen in relatie staan met de erfelijke nierziekte, die in haar familie voorkomt. Uitgebreider onderzoek was helaas niet mogelijk. De doodsoorzaak van IV.21 is ons onbekend. Familielid IV.17 gaf helaas geen gehoor aan onze oproep.

Ook uit de vijfde generatie konden enige familieleden niet worden onderzocht, tengevolge van emigratie, te jonge leeftijd, of door geen gehoor geven aan onze oproep (V.43, V.44 en V.45).



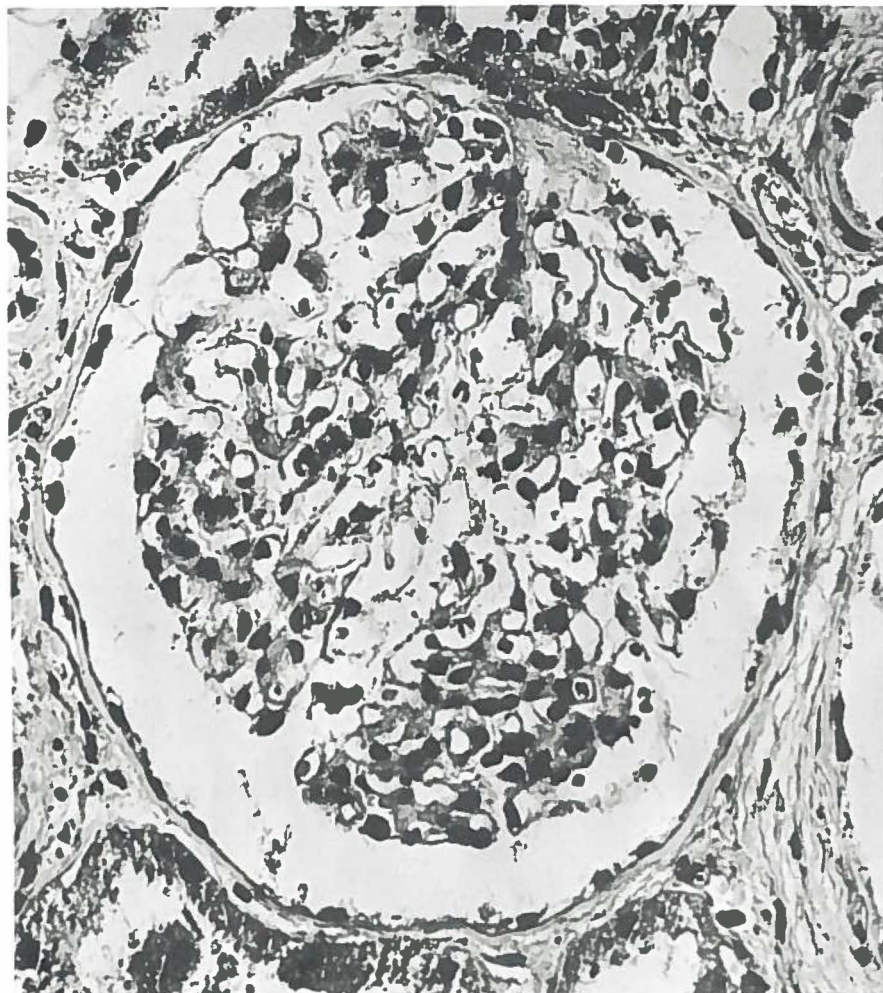
*Figuur 44*

*Glomeruli uit biopsie-preparaat van D.T. (fam. T., V.42).*

*Beide glomeruli zijn aan de grote kant; er bestaat soms een plaatselijk geringe toename van cellen en verbreding van de axiale gebieden.*

*Fig.44 zilvermethenamine-kleuring; fig.45 H&E. Beide 500x*





*Figuur 45 zie figuur 44*

### 3 RESUMÉ VAN DE KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

De vier patiënten uit de vijfde generatie vertonen allen hypertensie en nierfunctiestoornissen, in de zin van een verminderde uitscheiding van creatinine en ureum en stoornissen in het concentratievermogen; in de urine worden géén afwijkingen gevonden.

De leeftijd van deze vier jonge mannen varieerde van 25-33 jaar;

tevoreen zijn zij nooit ernstig ziek geweest, met name heeft geen van hen vroeger een acute glomerulonefritis doorgemaakt. Drie van hen vervulden normaal hun militaire dienstplicht; de vierde werd om psychische redenen afgekeurd. Zij waren allen geheel klachtenvrij tijdens ons onderzoek; zij oefenen normaal hun beroep als landbouwer uit.

Het laboratoriumonderzoek vertoonde bij deze patiënten, behalve de bovenvermelde nierfunctiestoornissen, geen specifieke afwijkingen.

De zes patiënten uit de vierde generatie overleden allen tengevolge van ernstige nierinsufficiëntie. De leeftijd bij overlijden varieerde bij de mannen van 36-44 jaar; bij de vrouwen was de leeftijd van overlijden 54 en 57 jaar.

Allen kregen pas kort voor hun dood (enkele maanden tot enkele jaren) klachten, veroorzaakt door de verhoogde bloeddruk, of veroorzaakt door de uraemie. Zij overleden allen in een uraemisch coma.

De laboratorium-onderzoekingen bij deze patiënten leverden evenmin specifieke afwijkingen op. De urine vertoonde, óók bij deze patiënten, slechts minimale afwijkingen (geringe proteïnurie, geringe sedimentsafwijkingen). Bij de patiënten uit de vierde generatie waren er evenmin aanwijzingen voor een vroeger doorgemaakt nierlijden.

#### 4 RESUMÉ VAN DE HISTOLOGISCHE GEGEVENS

In alle histologisch onderzochte preparaten werd het beeld van schrompelnieren gevonden; de biopsieën toonden alle een begin van atrofie en schrompeling met reeds duidelijke ontwikkelde arteriolo-sclerose.

De obductie-preparaten waren alle eindstadia van schrompelnieren, met sterke arteriolo-sclerotische vaatwandverdikking.

Bij alle patiënten werd, op grond van het histologische beeld, geconcludeerd, dat er sprake was van primaire nier-*ischaemie*, op basis van arteriolo-sclerose, met atrofie en ontwikkeling van schrompelnieren als gevolg.

Bij patiënt IV.15 kon, op grond van onvoldoende kwaliteit van het onderzochte materiaal, niet met volledige zekerheid worden gedifferentieerd tussen schrompelnieren op bodem van glomerulonefritis, dan wel op bodem van primaire arteriolo-sclerose.

Bij patiënt IV.12 was het moeilijk om met zekerheid chronische pyelonefritis uit te sluiten. Macroscopisch bestonden er echter geen afwijkingen aan de nierbekkens. Ook bij patiënt IV.14 waren de nierbekkens normaal, terwijl bij deze patiënt microscopisch geen aanknopingspunten

voor chronische pyelonefritis werden gevonden.

Het sporadisch voorkomen van een wat celrijk gebiedje in de glomeruli van enkele biopsie-preparaten werd geduid als gevolg van beginnende ischaemie en kon niet worden opgevat als cel-proliferatie op bodem van focale lokale glomerulonefritis.

In enkele gevallen was interstitieel infiltraat uitgebreid aanwezig, in andere gevallen slechts in geringe mate ontwikkeld.

Deze interstitiële infiltratie kan als onderdeel van de arteriolosclerotische nier-atrofie worden geduid. Er zijn geen redenen om te veronderstellen, dat er in deze gevallen een primaire interstitiële nefritis aanwezig was.

De eindconclusie, naar aanleiding van het histologisch onderzoek van de gehele reeks van preparaten moet zijn, dat primaire, door arteriosclerose ontstane, schrompelnieren hier het meest waarschijnlijk zijn.

## 5 ERFELIJKHEID

Bij het bestuderen van de stamboom van de familie T.-N. (figuur 40) valt de duidelijke concentratie van de nierziekte in enkele takken op.

In de vierde generatie komt deze nierziekte uitsluitend voor bij zes kinderen, geboren uit het huwelijk tussen III.7 en III.8. Slechts twee van deze kinderen met de nierziekte (IV.9 en IV.16) droegen deze ziekte weer over op hun nageslacht (V.3, V.4, V.6, en V.42).

Hierbij valt onmiddellijk op, dat deze twee kinderen gehuwd waren met bloedverwanten. IV.9 huwde met een nicht van vaders zijde (IV.8); IV.16 huwde met een nicht van moeders zijde (IV.19).

Nog een derde zoon van III.7 en III.8 ging een huwelijk aan met een bloedverwant: IV.17 huwde eveneens met een nicht van moeders zijde (IV.18). Helaas onttrokken IV.17 en zijn kinderen (V.43, V.44 en V.45) zich aan ons onderzoek. Wij weten dus niet of in deze tak ook de nierziekte voorkomt. Hetero-anamnestic waren allen gezond.

De overige vier patiënten met nierziekte uit de vierde generatie huwden met niet-verwanten. Het nageslacht van hen vertoonde geen nierziekten.

De wijze van overerving doet ons veronderstellen, dat beide families T en N een recessief gen bezitten, dat verantwoordelijk is voor het verkrijgen van bovenbeschreven nierziekte.

De zieke kinderen, welke afkomstig waren uit het huwelijk tussen III.7 en III.8 erfden van beide ouders dit recessieve gen waardoor zij



homozygoot werden.

IV.9 en IV.16 (beiden homozygoot volgens onze suppositie) huwden met een heterozygote niet. De kinderen uit deze huwelijken liependus grote kans (50%) homozygoot te zijn voor dit pathologisch recessieve gen.

Wij veronderstellen dus, dat deze bovenbeschreven nierziekte wordt overgeërfd door een recessief gen, dat autosomaal gebonden is.

## 6 DISCUSSIE

Aan de hand van een aantal ziekte-geschiedenissen, pathologisch-anatomisch onderzoek en stamboom-analyse werd aangetoond, dat in de, in dit hoofdstuk beschreven, familie schrompelnieren voorkomen op erfelijke basis.

Deoorzaak van het ontstaan van deze schrompelnieren is geheel onbekend.

De microscopisch-anatomische beschrijvingen van de obductie- en biopsie-preparaten zijn identiek aan de beschrijvingen van schrompelnieren op basis van arteriolsclerosis (nephrosclerosis).

Alle patiënten vertoonden tevens hypertensie, waarvan, op grond van onze onderzoekingen en met inachtneming van de histologische bevindingen, mag worden aangenomen, dat zij 'essentieel' is.

Denog in leven zijnde patiënten uit de vijfde generatie, die allen nog betrekkelijk jong zijn, vertonen, naast de hypertensie ook reeds duidelijke nierfunctie-stoornissen.

Het is bekend, dat in het algemeen nierfunctie-stoornissen bij patiënten met essentiële hypertensie pas gaan optreden 15 à 20 jaren na het ontstaan van de hypertensie en dat patiënten met essentiële hypertensie in het algemeene eerste twintig levensjaren vrij blijven van verhoogde bloeddruk.

Alhoewel de meeste patiënten met essentiële hypertensie anatomische afwijkingen in de nieren vertonen en een groot aantal ook aantoonbare nierfunctie-stoornissen hebben, komen érnstige nierfunctie-stoornissen slechts bij een relatief klein aantal patiënten voor. Ook is het bekend, dat slechts een relatief klein aantal patiënten met essentiële hypertensie overlijden als een direct gevolg van ernstige nierfunctie-stoornissen.

De meeste patiënten met essentiële hypertensie, die in een uraemisch coma overlijden, hebben vóór hun dood een periode van maligne hypertensie doorgemaakt (Perrera, 1955; Papper, 1963).

Deze kenmerken komen in de door ons beschreven patiënten uit de

familie T.-N. niet voor.

Het lijkt ons derhalve dan ook niet waarschijnlijk, dat de schrompelnieren bij de patiënten uit de familie T.-N. veroorzaakt worden door erfelijke essentiële hypertensie.

Op basis van de vroeg optredende nierfunctie-stoornissen met daarbij nog slechts een matig verhoogde bloeddruk, waargenomen bij de patiënten uit de vijfde generatie, van wie de prognose met weinig fantasie te voorspellen is aan de hand van de ziektegeschiedenissen van hun familieleden uit de vierde generatie, zijn wij geneigd een primair proces in de nieren te veronderstellen, dat in de loop van een aantal jaren tot schrompelnieren en secundair verhoogde bloeddruk aanleiding geeft.

Het histologische beeld van het nierweefsel geeft hieromtrent geen aanwijzingen in een bepaalde richting. Mogelijk berust deze erfelijke nierziekte op een renaal vaatproces; mogelijk bestaat er toch een hereditair interstitieel schrompelingsproces van de nieren met secundaire arteriolosclerose.

Het aantonen van het (recessieve) erfelijkheidskarakter van de schrompelnieren in de familie T.-N. werd begunstigd door het voorkomen van verwantenhuwelijken in deze familie.

Wellicht kan het voorkomen van onverklaarbare schrompelnieren bij betrekkelijk jonge patiënten in geïsoleerd optredende of tot enkele familieleden beperkt blijvende gevallen worden verklaard door het boven beschreven recessief erfelijke schrompelingsproces van de nieren.

Mogelijk komt deze, naar onze mening nog niet eerder beschreven, erfelijke ziekte dus frequenter voor dan wij vermoeden.

Terugkomende op de indeling van Whalen en McIntosh (1962) van de hereditaire nierziekten (zie pag. 121), zouden wij deze erfelijke nierziekte, zolang de oorzaak van het ontstaan der schrompelnieren niet bekend is, willen rubriceren in groep 5.

## 7 SAMENVATTING

### FAMILIE MET HEREDITAIRE IDIOPATHISCHE SCHROMPELNIEREN

In Hoofdstuk VIII wordt een familie beschreven, waarin frequent schrompelnieren werden aangetroffen.

Acht patiënten werden uitgebreid geobserveerd. Deze patiënten kregen pas kort vóór hun dood klachten, die veroorzaakt werden door hypertensie of nier-insufficiëntie.

Anamnestic waren er geen aanwijzingen voor een vroeger doorgeemaakt nierlijden. Het lichamelijk onderzoek leverde bij geen van de onderzochte patiënten afwijkingen op, met name waren er geen aanwijzingen voor andere aangeboren defecten.

De bloeddruk was bij de thans nog in leven zijnde patiënten slechts licht verhoogd, terwijl er matige tot ernstige nierfunctie-stoornissen bestonden.

Bij de overige patiënten, die pas kort vóór hun dood werden geobserveerd, bestond een sterk verhoogde bloeddruk, met tevens ernstige nierfunctiestoornissen. Het urine-onderzoek bij deze laatst genoemde patiënten leverde slechts minimale afwijkingen op.

Bij de nog in leven zijnde patiënten werden uitgebreide laboratorium-onderzoeken verricht. Bij deze onderzoeken werden behalve een stoornis in de klaring van ureum en creatinine en een verminderd concentratievermogen van de nieren geen afwijkingen gevonden. Ook het urine-onderzoek leverde geen afwijkingen op.

Van zeven patiënten kon het nierweefsel histologisch worden onderzocht (3 obducties en 4 biopsieën). Het microscopisch-anatomische beeld geleek op dat van primaire door arteriolosclerose veroorzaakte schrompelnieren.

Door het familie-onderzoek, dat gunstig werd door verwanten-huwelijken werd het aannemelijk gemaakt, dat het optreden van schrompelnieren in deze familie wordt veroorzaakt door een afwijkend autosomaal gebonden recessief gen.

In de discussie wordt de histologische diagnose van arteriolosclerotische schrompelnieren op klinische gronden onwaarschijnlijk geacht. Er wordt verondersteld, dat er in de beschreven familie sprake is van een primair renaal proces op erfelijke basis, dat zich microscopisch anatomisch als arteriolosclerotische schrompelnieren manifesteert, doch dat waarschijnlijk op een andere (onbekende) oorzaak berust. Voor zover ons bekend, is deze erfelijke nierziekte nog niet eerder beschreven.

## SUMMARY

The first part of this thesis deals with the syndrome of hereditary nephritis and perception deafness.

In the first Chapter a historical review of the literature is presented. Guthrie (1902) gave a detailed description of the signs and symptoms in this condition; Alport (1927) was the first author to associate hereditary nephritis with perception deafness. Since 1927 the syndrome has only been mentioned occasionally. The first extensive family-study of the syndrome was reported by Perkoff (1951, 1958); various publications have appeared since. Williamson (1961) suggested the eponym 'Alport's syndrome' for this disease and the manifestations of the disease are described as such in the literature.

It is assumed that both hereditary nephritis and perception deafness are present in this syndrome. It is known, however, that deafness is not an obligatory symptom in hereditary nephritis. Deafness can even occur as the sole symptom of 'Alport's syndrome'. The designation 'Alport's syndrome' does not indicate the genetic factor in the disease.

We propose to use the term 'Hereditary nephritis (Alport)', or 'Hereditary nephritis with perception deafness (Alport)'.

In Chapter II the literature is reviewed. The 'classical' manifestations are recurrent bouts of macroscopical haematuria in the absence of other symptoms. Between these attacks microscopical haematuria is present.

The disease usually presents itself at an early age; in an exceptional case haematuria is known to have occurred a few days post partum (Aitken, 1909; Morin, 1958).

There are patients who do not show these 'classical' symptoms; in some instances either the phenomena of post-infectious glomerulonephritis, chronic pyelonephritis or nephrotic syndrome occur. In these cases perception deafness is present; the hereditary nature of the disease has been demonstrated by means of family studies, and relatives did have the 'classical' symptoms.

The disease runs a chronic course and only after a presence of years is deterioration of renal function demonstrated.

Affected males generally die from chronic renal insufficiency in the second or third decade after the initial manifestations, while the females with the syndrome have slight renal impairment which does not affect life expectancy.

No specific laboratory findings are present in hereditary nephritis (Alport). Two families with a hereditary nephropathy have been described in which an disturbance in proline metabolism was present (Scriver, 1961, 1962; Schafer, 1962; and Efron, 1965, 1966). The description of this disease does not point to 'Alport's syndrome', but indicates the presence of another hereditary type of renal disease.

Various investigators were unable to detect abnormalities in amino-acid excretion in patients with hereditary nephritis (Alport).

In some reports an elevated  $\alpha_2$ -globulin with decreased gamma-globulin was mentioned.

No congenital malformations were observed upon intra-venous pyelography in patients with hereditary nephritis (Alport).

Since Alport's first description, the association of perception deafness with hereditary nephritis has been described by various authors. However, deafness is not an obligatory symptom in hereditary nephritis (Alport). It is more often observed in males with the disease and deafness is usually detected at school age and runs a slowly progressive course. The deafness is of the perception type.

Incidental descriptions of congenital eye anomalies such as Cataracta Polaris Anterior and Posterior, Spherophakia, Keratoconus and Lenticonus, together with hereditary nephritis and perception deafness (Alport) have been described.

Chapter III gives a description of the microscopical anatomy of the kidney. In table I (page 29) the description of the renal biopsies of well documented cases obtained from the literature are presented and in table II the post-mortem findings are shown. It is apparent from table I that the histological changes in the kidney, at least in the younger age groups, are mainly seen in the glomeruli. Changes are slight however, and it is practically impossible to establish a diagnosis on microscopy alone. Post-mortem findings (table II) are consistent with a diagnosis of chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis.

Some authors have described 'foam cells' in the kidneys of their patients. A retrospective study of postmortally diagnosed chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis was done by Whalen (1961) and

it was concluded that foam cells were more or less characteristic of hereditary nephritis (Alport). But Sanerkin (1963) found that foam cells were often present in non-hereditary glomerulonephritis.

Almost no histological description of the ears and eyes of patients with hereditary nephritis and perception deafness (Alport) is known. A minor degree of hyperostosis of the cochlea-tip was mentioned in Perkoff's report (1958).

In Chapter IV the heredity is described. According to Perkoff (1951, 1958) and Stephens (1951) the disease is transmitted via an X-Chromosome linked dominant gene. But this does not fit the observation that affected males inherited the disease from their fathers while some of the daughters of affected males were healthy. It is possible that these daughters have the carrier state. Perkoff assumed that the responsible gene was localised on homologous parts of X- and Y-Chromosomes and that, during crossing-over in the meiotic phase, the gene on the X-Chromosome can be transferred to the Y-Chromosome. This assumption could explain the fact that affected fathers may have affected sons and unaffected daughters. (Partial linked X-Chromosomal inheritance).

This explanation is disputed by Graham (1959, 1960).

An extensive family study of hereditary nephritis with deafness (Alport) without evidence of complete or partially sex-linked heredity has been described by Shaw and Glover (1961). In their study affected mothers have more affected daughters than healthy ones.

These authors combined their figures with those obtained by Perkoff and they showed that affected mothers have a 'significantly' ( $P < 0,05$ ) greater number of affected daughters than unaffected ones.

Shaw and Glover postulate that the chromosome containing the pathological gene is preferentially transferred to the oocyte during the meiosis and not to the polar body, and this postulate is thought to serve to explain the excess of affected daughters born from affected mothers.

It follows from this hypothesis that an excess of affected males over unaffected ones born from affected mothers should be present. This is not observed in the family-study done by Perkoff and Shaw and Glover. Graham supposed a greater uterine mortality for affected males.

In the family studied by Perkoff more affected daughters than unaffected ones born from affected fathers are present. This observation is the basis of Perkoff's theory of partially sex-linked heredity. According to Shaw and Glover this phenomenon is in accordance with the hypothesis that during the meiosis the chromosome with the pathological gene



is preferentially localised in the spermatozoon containing the X-Chromosome (non-random disjunction of the autosome bearing the pathological gene and preferential segregation with the X-Chromosome in the male and with the oocyte in the female ('meiotic drive').

This theory is supported by Cohen (1961), Mulrow (1963) and Fuhrmann (1963).

Others (Hamburger, 1956; Reyersbach, 1954; Peters, 1964) suppose that inheritance is via complete X-linkage of the pathological gene.

Opinions also differ with respect to the heredity of the associated perception deafness. Some authors assume a separate pathological gene for deafness, while others think that both deafness and nephritis are caused by the same pleiotropic gene.

In Chapter V a summary is given of various theories on the pathogenesis of hereditary nephritis (Alport).

Some authors (Alport, 1927; Robin, 1957; Chappell, 1960) have suggested a connection between hereditary nephritis (Alport) and streptococcal infection. This suggestion stems from the observed exacerbations in hereditary nephritis (Alport) when an infection is present, while in some patients streptococci were cultured from throat-swabs and slight elevation of AST was observed.

Peters (1964) suggests that hereditary nephritis (Alport) is an autoimmune disease.

Perkoff (1951, 1958) suggested a disturbance in lipid-metabolism leading to renal accumulation of lipid-laden cells (foam cells).

In Chapter VI clinical findings in 14 patients distributed over 5 families are discussed.

Seven patients showed the classical symptoms of recurrent attacks of macroscopical haematuria with microscopical haematuria between the attacks while 3 patients had only microscopical haematuria.

One patient had symptoms of post-infectious glomerulonephritis with subsequent development of a nephrotic syndrome, this patient died.

Another patient had a nephrotic syndrome with microscopical haematuria and one patient had proteinuria with leucocytes and erythrocytes in the urine. This patient died.

In one patient from this series a leucocyturia was the sole symptom.

In all cases extensive laboratory investigations were performed, no specific changes were detected. Renal function-studies did show abnormalities in five cases although no specific pattern of functional derangements was detected. In some patients an elevated alpha<sub>2</sub>-globulin

fraction was present, but immuno-electrophoresis and agar-electrophoresis were not remarkable. In the latter patients there was a correlation between protein-excretion, serum-cholesterol and the  $\alpha_2$ -globulin elevation in serum. Aminoacid-excretion and urinary aminoacid pattern (high voltage electrophoresis) were not abnormal.

Audiograms were done in 13 patients, in 7 an abnormality was present (5 males, 2 females) showing perception deafness with the greater hearing loss in the high frequency area. Tone decay-tests and SISI-tests were done in 3 patients and it was concluded that the perception deafness in patients with hereditary nephritis (Alport) is probably due to a cochlear lesion.

In 8 patients percutaneous renal biopsies were performed, in one of these patients the biopsy was repeated. Their ages ranged from 13 to 52 years.

In 5 cases the diagnosis was focal local glomerulonephritis and in two a probable diagnosis of focal glomerulonephritis was made, in one case the lesion was described as 'minimal change'.

The two deceased patients showed a histological diagnosis of chronic glomerulonephritis.

No congenital eye defects were observed in our material.

Owing to insufficient genetic data it is impossible to detect from these family studies a definite mode of inheritance, it is, however, concluded that the inheritance is dominant.

In Chapter VII a critical study, based on our own studies and the literature is given.

The clinical findings in cases of hereditary nephritis and perception deafness (Alport) are diverse, not all patients have the 'classical' manifestations such as described by Guthrie (1902). In some patients, notably females, the disease is only detected after repeated investigations. Urinary findings are not characteristic and can only be ascribed to hereditary nephritis (Alport), if they occur repeatedly and if relatives show the same symptoms.

Deafness is not detected in the initial stage of the disease and is diagnosed after audiological investigation. It is essential that the audiograms should show a perception deafness; mixed hearing losses or noise deafness should not be present. Using specific tests the perception deafness is localised in the cochlea.

More data are needed on the subject of the congenital eye anomalies.

Histological findings in hereditary nephritis (Alport) are consistent with a focal local glomerulonephritis (percutaneous renal biopsies);

this is confirmed by White (1964) and Rosenkranz (1963).

Most authors were able to show only minor lesions predominantly localised in the glomeruli; no definite diagnosis was possible in these cases. In the course of the disease diffuse histological changes may become apparent which are difficult to differentiate from those in chronic glomerulonephritis or chronic pyelonephritis. Post mortem findings in hereditary nephritis (Alport) are consistent with a diagnosis of either chronic glomerulonephritis or chronic pyelonephritis.

Whalen (1961) and Sanerkin (1963) have shown that foam cells are not pathognomonic in hereditary nephritis (Alport).

A critical survey of the modes of inheritance described in the literature is presented. Perkoff (1951, 1958) postulated a partially sex-linked dominant mode of inheritance, but the family study described by him did not offer complete evidence for this hypothesis. Moreover this type of inheritance is proposed on purely theoretical grounds; no cyto-genetic evidence is present in humans nor do any published family studies support this theory. It is therefore unlikely that hereditary nephritis (Alport) is inherited via a partially sex-linked dominant gene.

Complete X-chromosomal dominant heredity as a possible mode of inheritance is also subject to criticism, since the presence of affected males and unaffected daughters born from affected fathers (Table VII) is not in accordance with this mode of heredity. The presence of healthy daughters can be explained on the basis of an incomplete penetrance of the pathological gene; however this does not explain the presence of affected sons (9 cases described in the literature by Aitken, 1909; Perkoff, 1958; Shaw and Glover, 1961; Ellis, 1964).

It is therefore unlikely, on the basis of these observations, that a complete sex-linked inheritance is operative in hereditary nephritis (Alport).

There are authors (Graham, 1959; Shaw and Glover, 1961; Mulrow, 1963; Cohen, 1961; Fuhrmann, 1963) who think that the heredity is via an autosomal dominant gene. The discrepancy in members of affected and unaffected sibs born from affected mothers and fathers is interpreted on the basis of Shaw and Glover's theory. This theory is founded on the numbers of affected and unaffected members of families studied by these authors and by Perkoff (Table VI, page 43). In these two families Shaw and Glover found a significantly greater number of affected daughters over unaffected ones born from affected mothers. Their calculations are in error, since upon recalculating their figures no significant difference is present between numbers of affected daughters (66)

and unaffected daughters (49) born from affected mothers ( $\chi^2 = 2,51$ ;  $0,20 > p > 0,10$ ).

Shaw and Glover did not include the 'unknowns' in their calculations. In obtaining a family-history the examiner will learn about most affected members present, since their symptoms are obvious, regardless whether these members can be clinically investigated.

A family-history will invariably yield affected members which it is impossible to examine clinically; it is not permissible to group these patients under the 'unknowns'. It follows that the 'unknowns' are generally not affected family-members and if this group is not included in the calculations the group of unaffected ones decreases.

We think it is imperative to include the 'unknowns' in the group of healthy family-members.

Shaw and Glover's theory is supported by Fuhrmann (1963), Mulrow (1963) and Cohen (1961).

Cohen investigated 226 patients from five families with hereditary nephritis (Alport). The diagnostic criteria employed are in our opinion insufficient, which invalidates their findings and conclusions; and since Mulrow (1963) supports the theory of Shaw and Glover mainly on the basis of Cohen's clinical findings it follows that his conclusions are invalid. The same argument applies to Fuhrmann's support for Shaw and Glover's theory. The numbers used by this author for analysis were collected from various insufficiently studied pedigrees from the literature.

We added the data of *well* studied families with hereditary nephritis (Alport) (Table VII). It is apparent from Table VII ('unknowns' grouped among unaffected members) that:

- a There is no significant difference in the numbers of affected (113) and unaffected (96) daughters born from affected mothers.  
( $\chi^2 = 1,37$ ;  $0,30 > p > 0,20$ ).
- b There is no significant difference in the numbers of affected (87) and unaffected (98) sons born from affected mothers.  
( $\chi^2 = 0,65$ ;  $0,50 > p > 0,30$ ).
- c There is a significant difference in the numbers of affected (32) and unaffected (15) daughters, born from affected fathers.  
( $\chi^2 = 6,1$ ;  $p < 0,02$ ).
- d There is a significant difference in the numbers of affected (8) and unaffected (28) sons born from affected fathers.  
( $\chi^2 = 11,1$ ;  $p < 0,01$ ).

(N.B. The number of affected fathers - 21 - is small and is taken almost exclusively from the pedigree of Perkoff. We think that it is not correct

to make conclusions about the inheritance of hereditary nephritis (Alport) on the basis of the facts of one pedigree).

Thus our calculations concerning the offspring from affected fathers may support Shaw and Glover's theory, but this is not the case when the offspring of affected mothers is analyzed.

It is necessary, however, to take into account the carriers present among unaffected and 'unknown' sibs of affected parents. Shaw and Glover did try to incorporate carriers when calculating their figures. They observed that four out of seven healthy daughters born from affected mothers were heterozygous since these daughters gave birth to affected children. These authors conclude that a healthy daughter born from an affected parent has a 4 in 7 chance of being heterozygous. In their analysis this supposition is incorporated and this will change the ratio of affected members of the family, thus leading to a highly significant departure from the one/one ratio.

It is possible to analyse the carriers in another way. In Table VII there are 113 affected daughters and 96 unaffected ones (73 unaffected, 23 'unknowns'). No significant departure from the one/one ratio is present (vide supra).

To obtain a significant departure ( $p < 0,05$ ) from the one/one ratio of affected/unaffected daughters, it is calculated ( $\chi^2_{0,05} = 3,84 = 2 \cdot \frac{d^2}{104,5}$ ;  $d = 14,14$ ) that their ratio should change to 119/90. This means that there must be six carriers among the 96 unaffected daughters (7%).

If the calculation is applied to the ratio of affected (87)/unaffected (98) sons born from affected mothers, it is shown that 19 carriers (19%) should be present to give a significant departure from the one/one ratio.

The limit of reliability for the 6/96 ratio is in the interval from 2 to 12% and for the 19/98 ratio in the 12-28% interval. For 4/7 the interval is 18-96%. Our calculation of the number of carriers comes out near the lower limit of Shaw and Glover's computation.

It thus appears probable that the numbers of heterozygous sons and daughters born from affected mothers are greater than the numbers of unaffected sons and daughters.

These calculations support Shaw and Glover's theory.

However, this theory ('meiotic drive') has no cyto-genetic foundation when applied to man; thus far this theory is not supported by a preferential segregation of sex-linked genes with the gene responsible for hereditary nephritis (Alport). It is improbable that 'meiotic drive' should

occur in males as well as in females with hereditary nephritis (Alport), since this presupposes two different cyto-genetic mechanisms.

In females non-characteristic urinary sediment-changes occur quite often and in investigating families with hereditary nephritis (Alport) it is possible to group a female with non-characteristic sediment-changes among the affected ones.

Assuming that there are persons with non-characteristic urinary sediment-changes among the affected family-members, we propose normal autosomal dominant inheritance with incomplete penetration of the pathological pleiotropic gene.

Suggestions put forward in the literature with respect to the pathogenesis of hereditary nephritis (Alport) are not satisfying.

The histological picture of hereditary nephritis (Alport) is a focal local glomerulonephritis and the possibility that this is based upon an toxic reaction due to an abnormal product of metabolism is an intriguing one.

Nothing is known about the therapy in hereditary nephritis (Alport); one of our cases was treated with prednison but his condition deteriorated rapidly.

The second part of this thesis is a description of a family with hereditary idiopathically contracted kidneys (see fig. 41, page 122).

In 1965 a 35 year old male in the outpatient department was found to suffer from hypertension and disturbance in renal function. Medical history was essentially normal. The family history revealed members with renal disease: both his father and five paternal uncles and aunts died from renal disease at an early age. Extensive clinical data were present for 5, while autopsy protocols and tissue sections were available for 3 of the affected relatives.

Relatives of the sixth affected member were able to give details on the medical history. All six affected members (four men, two women) died in uraemic coma, their ages varied from 36 to 57 years. No prior history of renal disease was present. Symptoms appeared a short period prior to death. No specific laboratory findings were present; the urine showed a trace of protein with slight sediment changes.

A family investigation was performed and in three members (two brothers and a cousin of the propositus, V.3) a minor degree of hypertension and slight to moderate renal functional impairment was found. These four patients were admitted to the clinic for extensive investigation.



Their ages varied from 25 to 33 years, there was no past history of renal disease and physical examination was, apart from hypertension, non-remarkable. No urinary abnormalities were present. Creatinine and urea clearances and concentration power was diminished. The remainder of the investigation was normal. Blood pressure varied from 150-170 systolic to 95-115 diastolic. In all patients percutaneous renal biopsy was performed. (Histological material from seven cases of this family was available). The post mortem studies showed end stage contracted kidneys with marked arteriosclerosis. In one of these cases chronic pyelonephritis could not be excluded because diffuse lymphocytic infiltration was present; while in one case it was impossible to differentiate between glomerulonephritis or primary arteriosclerotic contraction.

The biopsies showed arteriosclerosis, in the fourth biopsy there was tubular atrophy and increased interstitial tissue indicating arteriosclerosis although the vascular changes were minimal. In two biopsies half of the glomeruli showed hyalinisation; sporadic hypercellularity was observed in a few glomeruli. This was interpreted as due to ischaemia and not to proliferation of cells due to focal local glomerulonephritis. In a few cases interstitial infiltrates were present which were probably due to arteriosclerosis since evidence for primary interstitial nephritis was not present.

The most likely histological diagnosis is arteriosclerotic contracted kidneys.

In studying the pedigree (fig. 41, page 122) it was apparent that only a few branches were affected. In the fourth generation the disease was present in six children (all deceased) born from a single mating and two of these affected members (IV.9 and IV.16) transmitted the disease to their offspring (the four living patients). IV.9 and IV.16 were married to relatives (IV.8 and IV.19) while the other four affected members were married to non-relatives and had healthy offspring.

We suppose that both the parents of the six affected children in the fourth generation had a pathological recessive gene; all children thus became homozygous for this gene. The two cousins (IV.8 and IV.19) also carry this gene and the four living affected members of the fifth generation are also homozygous.

We think that the occurrence of contracted kidneys in this family has a hereditary basis and the mode of inheritance is via an autosomal recessive gene.

In essential hypertension renal functional impairment is present at an average of 15-20 years after the initial diagnosis is made. Severe renal functional impairment is present in a small percentage of patients with hypertension; moreover few patients with hypertension die from renal insufficiency. These patients generally pass through a phase of malignant hypertension prior to death.

Since our patients did not exhibit these characteristics we think it unlikely that the contracted kidneys are due to hypertension.

We think that the kidneys are primarily diseased leading to end stage contraction with secondary hypertension.

It is possible that this hereditary disease primarily affects renal arteries, although a hereditary interstitial nephritis is not excluded.

The investigation of inheritance in this family is aided by the consanguineous matings present. It is possible that isolated instances of contracted kidneys or a number of cases occurring in a single family are due to the recessive renal disease described.

This type of inherited renal disease has, to our knowledge, not been published previously.



## LITERATUUR

- Aitken, J. - Congenital, hereditary and familial haematuria. *Lancet* 1909 II, 444.
- Alport, A.C. - Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Brit. Med. J.* 1927 I, 504.
- Asperti, G. - Bilateral anterior lenticonus with posterior lenticonus in one eye in a patient with chronic nephritis and clinical hyperazotaemia. *Ann. Ottal.* 90, 107 (1964).
- Attlee, J. - Familial nephritis. *St.Barth.Hosp. J.* 9, 41 (1901).
- Balogh Jr., K.; Gloor, F. - *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 49, 200 (1965).
- Benson, A.H. - Nephritis of obscure origin in several children of one family. *Lancet* 1893 I, 588.
- Bodian, M.; Black, J.A.; Kobayaski, N.; Lake, B.D.; Shuler, S.E. - Recurrent haematuria in Childhood. *The Quart. J. of Med.* Vol. XXXIV, 359 (1965).
- Bouchat, M.; Paquelin, J. - Voordracht. *Ann. Otolaryngologie.* 73, 895 (1956).
- van Buchem, F.S.P.; Beetstra, A. - Hereditary renal disease associated with deafness (Alport's syndrome). *Act. Med. Scand.* 179, fasc. 3, 319 (1966).
- van Buchem, F.S.P.; Beetstra, A. - Hereditary renal disease associated with deafness. *Koninklijke Ned. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. Proceedings Series C*, 68, 350 (1965).
- Bunge, H. - Fundus albipunctatus beim Alport-syndrom. *Monatsbl. f. Augenheilk.* 147, 751 (1965).
- Burger, H. - *Leerboek der keel-, neus- en oorziekten.* Uitgave Erven F. Bohn N.V. Haarlem 8e druk 1956.
- Callis, L.M.; Castello, F.; Garcia, L. - Nephrite hematurique familiale ou syndrome d'Alport. *Sem. Hôp. Paris.* 41, 990 (1965).
- Case Record of the Massachusetts general hospital. *New England J. of Medicine* 257, 1231 (1957).
- Case record of the Massachusetts general hospital. *New England J. of Medicine* 264, 930 (1961).

- Cassady, G.; Brown, K.; Cohen, M.; de Maria, W. - Hereditary renal dysfunction and deafness. *Pediatrics* 35, 967 (1965).
- Cassady, G.; Cohen, M.; de Maria, W. - Hereditary renal dysfunction with nerve deafness. *Am. J. Dis. Child.* 102, 497 (1962).
- Chappell, J.A.; Kelsey, W.M. - Hereditary nephritis. *Am. J. Dis. Child.* 99, 401 (1960).
- Chaptal, J.; Jean, R.; Pages, A.; Bonnet, H. - Nephropathie hematurique familiale avec surdité (syndrome d'Alport). *Pediatrie T. XX*, 649 (1965).
- Clark, N.S. - Familial renal insufficiency. *Arch. Dis. Childhood.* 26, 351 (1951).
- Cohen, M.M.; Cassady, G.; Hanna, B.L. - A genetic study of hereditary renal dysfunction with associated nerve deafness. *Am. J. Hum. Genet.* 13, 379 (1961).
- Dickinson, W.H. - Diseases of the kidney and urinary derangements. McMillan, New York, 1875. (vermeld door Goldman en Habermeld, 1959).
- Dubach, U.C.; Gsell, O.R. - Letter to the editor. *Lancet* 1962, I, 159.
- Duke-Elder, W.S. - Textbook of ophthalmology. Vol. II pag. 1353. Uitgave Henry Kimpton, London 1943.
- Eason, J.; Smith, G.L. - Hereditary and familial nephritis. *Lancet* 1924 II, 639.
- Efron, M.L. - in: The metabolic basis of inherited disease. Ed. Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B.; Fredrickson, D.S., Uitgave McGraw - Hill Book Company. Second edition (1966).
- Efron, M.L. - Familial hyperprolinaemia, report of a second case, associated with congenital renal malformation, hereditary hematuria and mild mental retardation with demonstration of an enzym defect. *New England J. of Medicine* 272, 1243 (1965).
- Ellis, J.G.; Yaffe, S.J. - Hereditary nephropathy. *California medic.* 100, 289 (1964).
- Erlanson, P.; Lundgren, A. - Ototoxic side effects following treatment with Streptomycine, Dihydrostreptomycine and Kanamycin. *Act. Med. Scand.* 176. fasc. 2, 147 (1964).
- Ferguson-Smith, M.A. - Chromosomes and human disease. In: Progress in Medical Genetics vol. I. Ed. Steinberg A.J.; Uitgave Grune and Stratton, New York and London 1963.
- Ferguson-Smith, M.A. - Karyotype-phenotype correlations in Gonadal Dysgenesis and their bearing on the Pathogenesis of Malformations. *J. Med. Genet.* 2, 142 (1965).
- Ferguson-Smith, M.A. - X-Y chromosomal interchange in the aetiology

- of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966 II, 475.
- Flower, R.M. - Familial coincident renal disease and hearing loss. *J. Speech. Dis.* 29, 329 (1964).
- Ford, C.E.; Hamerton, J.L. - The chromosomes of man. *Nature* 178, 1020 (1956).
- Ford, C.E. - in: *Die Intersexualität*. Ed. C. Overzier. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
- Fraser, G.R. - Profound childhood deafness. *J. Medic. Genet.* 1, 118 (1964).
- Fuhrmann, W. - Ein erbliches Nierenleiden mit dem Leitsymptom der Hämaturie. *Zschr. Kinderheilk.* 82, 514 (1959).
- Fuhrmann, W. - Das Syndrom der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom). *Dtsch. Med. Wschr.* 88, 525 (1963).
- Gagnon, J.; Archembault, L.; Ducharme, J.R.; Katijk-Longton, N. - Résultats préliminaires sur une étude cytogénétique d'une famille affectée de néphropathie. *Rev. Canad. Biol.* 22, 133 (1963).
- Glaser, F. - Über juvenile primäre Schrumpfnieren. *Jahrbuch f. Kinderheilk.* 87, 95 (1918).
- Goldbloom, R.B.; Fraser, F.C.; Wangh, D.; Aronovitch, M.; Wiglesworth, F.W. - Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions. *Pediatrics* 20, 241 (1957).
- Goldman, R.; Haberfelde, G.C. - Hereditary nephritis. Report of a kindred. *New England J. of Medicine* 261, 734 (1959).
- Graham, J.B. - Hereditary chronic kidney disease: an alternative to partial sex-linkage in the Utah-kindred. *Am. J. Hum. Genet.* 11, 333 (1959).
- Graham, J.B. - Chronic hereditary nephritis: not shown to be partially sex linked (letter to the editor). *Am. J. Hum. Genet.* 12, 382 (1960).
- Gregg, J.B.; Becker, S.F. - Concomitant progressive deafness, chronic nephritis and ocular lens disease. *Arch. of Ophthalm.* 69, 293 (1963).
- Guthrie, L.G. - Idiopathic or congenital hereditary and family haematuria. *Lancet* 1902 I, 1243.
- Haldane, J.B.S. - A search for incomplete sex-linkage in man. *Ann. Eug.* 7, 28 (1936).
- Hamburger, J.; Crosnier, J.; Lissac, J.; Naffah, J. - Sur un syndrome familial de néphropathie avec surdité. *J. d'Urologie* 62, 113 (1956).
- Hawkins, C.F. - Renal dysplasia in a family with multiple hereditary abnormalities, including iliac horns. *Lancet* 1950 I, 803.
- Heptinstall, R.H.; Joekes, A.M. - in: *Diseases of the kidney*. Ed. Strauss



- M.B.; Welt, L.G. Uitgave J. and A. Churchill Ltd. 1963.
- Heptinstall, R.H. - Pathology of the kidney. Little, Brown and Company, Boston 1966.
- Hilson, D. - Malformation of ears as sign of malformation of genito-urinary tract. Brit. Med. J. 1957 II, 785.
- Hobolth, N. - Hereditary nephropathy with haematuria. Act. Paediatr. (Uppsala) 52, 581 (1963).
- Hoeksema, P.E. - Over slechthorendheid bij schoolkinderen. Academisch proefschrift, Groningen 1958.
- Hooft, C.; van Acker, K.; Verbeek, J. - Hématurie familiale. Act. Paediatr. Belg. 17, 201 (1963).
- Howe, H.G.; Smythe, M. - Hereditary nephropathy associated with nerve deafness and ocular lesions. Clin. Research 10, 43 (1962).
- Huizing Jr., E.H.; van Bolhuis, A.H.; Odenthal, D.W. - Onderzoekingen over progressieve hereditaire perceptiedoofheid bij een uit 335 leden bestaande familie. Ned. T. Geneesk. 109, 499 (1965).
- Huriet, C.; Larcan, A. - Les nephropathies familiales héréditaires. Ann. Med. Nancy 4, 498 (1965).
- Hurst, A.F. - Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Guy's Hospital Reports 73, 368 (1923).
- Johnsen, S. - The hereditary of perceptive deafness. Acta otolaryng. 42, 539 (1952).
- Johnson, W.J.; Hagen, P.J. - Hereditary nephropathy and loss of hearing. Arch. Otolaryng. 82, 166 (1965).
- Junod, G.P. - Les nephropathies héréditaires avec atteinte oculaire et auditive. In: Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker 1963, éditions médicales Flammarion.
- Kendall, G.; Hertz, A.F. - Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Guy's Hospital Reports 66, 137 (1912).
- Kidd, J. - The inheritance of Bright's disease of the kidney. Practitioner 29, 104 (1882).
- Klotz, R.E. - Congenital hereditary kidney disease and hearing loss. Arch. Otolaryng. 69, 560 (1959).
- Koller, P.C. - The genetical and mechanical properties of sex chromosomes. Man. Proc. Royal Soc. Edinb. B. 57, 194 (1937).
- Kopelman, H.; Asatoor, A.M.; Milne, M.D. - Hyperprolinaemia and hereditary nephritis. Lancet 1964 II, 1075.
- Lange, K.; Wasserman, E.; Slobody, L.B. - The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and sub-acute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus. Ann. Int. Med. 53, 636 (1960).

- Lemoyne, J.; Fleury, P. - Un nouveau cas de surdité familiale avec néphropathie. *Ann.Otolaryng.* 79, 599 (1962).
- Lenz, W. - in: *Human Genetik, ein kurzes Handbuch in f nf B nden.* Ed. Becker P.E. Uitgave Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964. Band III/1.
- L ken, A.C.; Hanssen, O.; Haloorsen, S. - Hereditary nephropathy and blindness. *Act. Paediatr. (Uppsala)* 50, 177 (1962).
- Marie, J.; Royer, P.; Habib, R.; Mathieu, H.; Reveilland, R.J. - La néphropathie h maturique héréditaire avec surdité. *Sem. Hôp. Paris (Ann.de Pädiatrie)* 36, 84 (1960).
- Meier, D.A.; Hess, J.W. - Familial nephropathy with retinitis pigmentosa. *Am. J. Med.* 39, 58 (1965).
- Mettier, S.R. - Ocular defects associated with familial renal disease and deafness. *Arch.of Ophthal.* 65, 386 (1963).
- Morin, M.; Graveleau, J.; Schimmel, H.; Gremy, F.; Testard, R. - Néphropathie hématurique familiale. *Sem. Hôp. Paris*, 34, 907 (1958).
- Mulrow, P.J.; Aron, A.M.; Cathman, G.E.; Yesner, R.; Lubs, H. - Hereditary nephritis. Report of a kindred. *Am. J. Med.* 35, 737 (1963).
- Naffah, J. - Sur un syndrome familial de néphropathie avec Surdit . Thèse, Paris 1956.
- Nakamura, F.; Konishi, T.; Mizukoshi, O.; Tanaka, Y. Hashikawa, Y.; Yoshihiro, J.; Oda, M. - Clinical and experimental studies on disorders of the organ of hearing caused by Kanamycin, in: *Kanamycin.* Uitgave Meiji, Seika, Kaisha, Ltd. Tokyo, Japan 1960.
- Nichol, K.P.; Miller, A. - Hereditary nephritis and deafness. *J. Lancet* 85, 236 en 246 (1964).
- Nieth, H. - Beitrag zum Syndrom der heredit ren H maturie, N phropathie und Schwerhörigkeit. *Verh.Dtsch.Ges. Inn.Med.* 65, 664 (1959).
- Oginski, E.L.; Smith, P.H.; Umbreit, W.W. - The action of streptomycin. *J. Bact.* 58, 479 (1949).
- Ohlsson, L. - Congenital renal disease, deafness and myopia in one family. *Act. Med. Scand.* 174, fasc.1, 77 (1963).
- Opitz, J. - Hereditary hematuria. In: *Hereditary, developmental and immunologic aspects of kidney disease. Annual conference on the kidney: XIII.* Ed. Metcoff, J. Uitgave Northwestern Univ. Press 1962.
- Papper, S. - in: *Diseases of the kidney.* Ed. M.B. Strauss en L.G. Welt. J. en A. Churchill Ltd. 1963.
- Pel, P.K. - Die Erbllichkeit der chronischen Nephritis. *Zschr. f. Klin. Med.* 38, 127 (1899).
- Perera, J.A. - Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J. Chron. Dis.* 1, 33 (1955).

- Perkoff, G.T.; Stephens, F.E.; Dolowitz, D.A.; Tyler, F.H. - Clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis. *Arch. int. Med.* 88, 191 (1951).
- Perkoff, G.T.; Nugent, C.A.; Dolowitz, D.A.; Stephens, F.E.; Carnes, W.H.; Tyler, F.H. - Follow-up study of hereditary chronic nephritis. *Arch. int. Med.* 102, 733 (1958).
- Perkoff, G.T.; Stephens, F.E.; Tyler, F.H. - Chronic hereditary nephritis and Y-chromosome linkage: Reply to Graham (letter to the editor). *Am. J. Hum. Genet.* 12, 381 (1960).
- Perkoff, G.T. - Hereditary chronic nephritis. In: *Biology of Pyelonephritis*. Ed. Quinn E.L., Kass E.H. Uitgave Little, Brown and Company, Boston Massachusetts, 1960.
- Perkoff, G.T. - in: *Diseases of the kidney*. Ed. Strauss, M.B.; Welt, L.G. Uitgave J. and A. Churchill, Ltd. 1963.
- Perrin, D. - Le Syndrome d'Alport (néphropathies héréditaires avec surdité et atteinte oculaire). *Ann. d'Oculist T.* CLXXXVII, 329 (1964).
- Peters, R. - Syndroom van Alport of hereditaire chronische nephritis. *Maandschr. voor Kindergen.* 32, 18 (1964).
- Poli, M. - Néphropathie médicale bilatérale familiale à évolution chronique. *Helv. Med. Act.* 22, fasc. 2, 109 (1955).
- Pompen, A.W.; Bijlsma, J.B.; de Schepper, G. - Syndroom van Alport. Verslag wetenschappelijke vergadering Ned. Int. Ver. 9 nov. 1963. *Folia Medica Neerland.* 7, 183 (1964).
- Potter, E.L. - *J. Pediat.* 29, 68 (1946).
- Rammelkamp, C.H. - in: *Renal Disease*. Ed. Black, D.A.K. Uitgave: Blackwell Scientific Publications, Oxford 1963.
- Redactie J.A.M.A. - Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells. *J.A.M.A.* 180, 549 (1962).
- Redactie The Lancet - Recurrent haematuria and focal nephritis. *Lancet* 1966 I, 413.
- Reubi, F. - Nephrite hematurique familiale. *J. Suisse de med.* 91, 716 (1961).
- Reyersbach, G.C.; Butler, A.M. - Congenital hereditary hematuria. *New England J. Med.* 251, 377 (1954).
- Rinkoff, S.S.; Stern, A.; Schumer, H. - Familial nephritis. *J.A.M.A.* 113, 661 (1939).
- Robin, E.D.; Gardner, F.H. - Hereditary factors in chronic Bright's disease. A Study of two affected kindreds. *Trans. Ass. Am. Phys.* 70, 140 (1957).
- Rochat, G.F.; Dekking, H.M. - *Oogheekunde voor de algemene arts*. Zesde druk. Uitgave J. Noorduijn en Zoon N.V., Gorinchem 1956.

- Rome, L.; Cuppage, F.E.; Verts, V. - Hereditary Nephritis. Clin. Research 13, 557 (1965).
- Rosenkranz, A. - Hereditäre nephritis (Alport-Syndrom). Ann. Paediatr. (Basel) 201, 365 (1963).
- Russell, E.P.; Smith, N.J. - Hereditary hematuria. Am. J. Dis. Child. 98, 353 (1959).
- Sachs, L. - Sex linkage and the sex chromosomes in man. Ann. Eugen. 18, 255 (1955).
- Sachs, L. - The possibility of crossing-over between the sex chromosomes of the house mouse. Genetics 27, 309 (1955).
- Sandler, L.; Novitski, E. - Meiotic drive as an evolutionary force. The Am. Natur. 91, 105 (1957).
- Sanerkin, N.G. - On the nature of interstitial foam cells in chronic glomerulonephritis. J. Path. Bact. 86, 135 (1963).
- Schafer, L.A.; Scriver, C.R.; Efron, M.L. - Familial hyperprolinaemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness. New England J. of Medicine 267, 51 (1962).
- Schneider, R.G. - Congenital hereditary nephritis with nerve deafness. New York State J. of Med. 63, 2644 (1963).
- Scriver, C.R.; Schafer, L.A.; Efron, M.T. - New renal tubular amino-acid transport system and hereditary disorder of amino-acid metabolism. Nature 192, 672 (1961).
- Scriver, C.R.; Efron, M.L.; Schafer, L.A. - Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinaemia. J. Clin. Invest. 43, 374 (1964).
- Scriver, C.R. - Hereditary Aminoaciduria. In: Progress in Medical Genetics, vol. II. Ed. Steinberg, A.G., Bearn, A.G. Uitgave Grune and Stratton, New York and London 1962.
- Senior, B.; Friedmann, A.L.; Brands, J.L. - Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. Am. J. Ophthalm. 52, 625 (1961).
- Shaw, R.F.; Glover, R.A. - Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness. Am. J. Hum. Genet. 13, 89 (1961).
- Sohar, E. - A heredo-familial syndrome, characterized by renal disease, inner ear deafness and ocular changes. Harefuah 47, 161 (1954).
- Sohar, E. - Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. Arch. int. Med. 97, 627 (1956).
- Stephens, F.E.; Perkoff, G.T.; Dolowitz, D.A.; Tyler, F.H. - Partially sex-linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis. Am. J. Hum. Genet. 3, 303 (1951).
- Sturtz, G.S.; Burke, E.C. - Hereditary hematuria, nephropathy and deaf-

- ness. New England J. of Medicine 254, 1123 (1956).
- Sturtz, G.S.; Burke, E.C. - Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness. Proc. Mayo Clin. 33, 289 (1958).
- Tiliakos, A.; Voulgaridis, D.; Gialafas, J. - Syndrome d'Alport ou néphrite héréditaire avec surdité. La Presse Med. T 72, 1567 (1964).
- Tyson, J. - A treatise on Bright's disease and Diabetes. Uitgave: Lindsay & Blakiston 1881, Philadelphia. Pag. 166. (Vermeld door Goldman en Haberfelde, 1959).
- Unger, H.H.; Rother, K. - Netzhautveränderungen beim Alport Syndrom. Bericht über die 65. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 293 (1963).
- Vermeer, G. - Relatieve klaring van een aantal eiwitten in de urine bij verschillende vormen van proteinurie. Academisch proefschrift, Groningen 1966.
- Wallace, I.R.; Jones, J.H. - Familial glomerulonephritis and aminoaciduria. Lancet 1960 I, 941.
- Wasserman, E.; Schwartz, F.; Wachstein, M.; Lange, K. - Diagnostic value of serum complement determination in hereditary glomerulonephritis. J. Lab. and Clin. Med. 65, 589 (1965).
- Weinstein, L. - in: The Pharmacological basis of therapeutics. Ed. Goodman, L.S.; Gilman, A. Uitgave The Mac Millan Company New York. Third edition (1965).
- Weiss, E. - The congenital factor in chronic renal disease. J.A.M.A. 79, 1097 (1922).
- Whalen, R.E.; Huang, S.; Peschal, E.; McIntosh, H.D. - Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells. Am. J. Med. 31, 171 (1961).
- Whalen, R.E.; McIntosh, H.D. - The spectrum of hereditary renal disease. Am. J. Med. 33, 282 (1962).
- White, R.H.R. Persons, V.; Walt, F.P. - The renal disorder in Alport's syndrome. Guy's Hospital Reports 113, 179 (1964).
- Williamson, D.A.J. - Alport's syndrome or hereditary nephritis with deafness. Lancet 1961 II, 1321.
- Wise, D. - Hyperprolinaemia and hereditary nephritis. (Letter to the editor). Lancet 1964 II, 1245.





De figuren in dit proefschrift werden verzorgd door de heer S. Pasma, de foto's werden gemaakt door collega J.J. Wachters, Hoofd van de Medische Fotodienst der Rijksuniversiteit te Groningen.  
De tekst werd grotendeels getypt door de dames secretaressen van de Interne Kliniek.